DAS VERHALTEN DER CREATINKINASE IM VERLAUF DER SCHWANGERSCHAFT UND UNTER DER GEBURT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
KARL–HEINZ ZANDER
aus Bad Godesberg

Bonn 1979

DAS VERHALTEN DER CREATINKINASE IM VERLAUF DER SCHWANGERSCHAFT UND UNTER DER GEBURT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
KARL–HEINZ ZANDER
aus Bad Godesberg

Bonn 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. E.J. Plotz
2. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Kowalewski

Aus der Universitäts-Frauenklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. E.J. Plotz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: R.Schwarzbold, Witterschlick b.Bonn

Meiner Frau Saskia

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546505_0043

G l i e d e r u n g

1. Einleitung und Aufgabenstellung 7

2. Charakterisierung des Enzyms 8

3. Vorkommen der CK in verschiedenen Geweben 10
   3.1. CK im Uterus 14

4. Methoden zur Bestimmung der CK-Aktivität 16
   4.1. Vorwärtsreaktion 16
   4.2. Rückwärtsreaktion 18
   4.3. Neue Standardmethode 20
   4.4. CK-Screening-Test 22

5. Bestimmung der CK-Isoenzyme 23
   5.1. Trennung durch Elektrophorese 23
   5.2. Trennung durch Ionenaustauscher-chromatographie 25
   5.3. Differenzierung durch spezifische Antikörper 27
      5.3.1. Nachweis mittels präzipitierender Antikörper 27
      5.3.2. Nachweis mittels inhibierender Antikörper 28

6. CK-Erhöhungen im Serum bei Erkrankungen 30
   6.1. Herzinfarkt 31
   6.2. Skelettmuskelerkrankungen 32
   6.3. Toxische Muskelschäden 33
   6.4. Muskeltraumen 33
   6.5. Muskelarbeit 33
   6.6. Hypothyreose 34
   6.7. Maligne Hyperpyrexie 34
   6.8. Andere extrakardiale Krankheiten 34
   6.9. Schock 35
   6.10. Auftreten von CK-BB im Serum 36
   6.11. Auftreten von CK-MB im Serum 36

6.12. CK-Aktivitäten bei Gesunden 37
6.13. Normalwerte 38
7. CK im Verlauf der Schwangerschaft 39
8. CK unter der Geburt und im Wochenbett 42
9. CK bei Gestose und Eklampsie 45
10. CK in der Amnionflüssigkeit 47
11. CK bei maligner Hyperthermie 49
12. CK im Nabelschnurblut 51
13. Statistische Methoden 53
14. Eigene Ergebnisse 55
14.1. CK während der Schwangerschaft 55
14.1.1. Ergebnisse 59
14.2. CK unter der Geburt 72
14.2.1 Ergebnisse 72
14.3. CK post partum und post sectionem 73
14.3.1. Ergebnisse 74
14.4. CK im Uterusgewebe 78
14.4.1. Ergebnisse 80
15. Diskussion 81
16. Zusammenfassung 87
17. Literaturverzeichnis 88

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Während der Schwangerschaft ist die Gebärmutter einem außerordentlichen Größenwachstum unterworfen. Im Verlauf der Schwangerschaft steigert der Uterus sein Gewicht im Durchschnitt von 75 auf 880 Gramm. Dabei kommt es zu einer diffusen Hypertrophie aller strukturalen Elemente, besonders des Muskels. Im Corpus uteri beträgt der relative Zuwachs an Muskelgehalt 14 % (74). Diese Veränderungen stehen im Zusammenhang mit einer erhöhten Östrogenbildung während der Schwangerschaft. Die biologische Wirkung der Östrogene beruht vor allem auf einer Stimulierung der RNS-Synthese, der Bildung neuer Messenger-RNS und damit einer Steigerung der Proteinsynthese (95).

Bei diesen enormen physiologischen Wachstumsvorgängen erhebt sich die Frage, inwieweit das Größenwachstum des Uterus mit den meßbaren Aktivitäten des muskelspezifischen Enzyms Creatinkinase im Serum korreliert ist. Da Muskelarbeit und Muskeltraumatisierung zu erhöhten CK-Aktivitäten führen, ergibt sich weiterhin die Frage, welchen Einfluß diese Tatsache auf das Verhalten der Creatinkinase während der Geburt, post partum sowie post sectionem ausübt.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, einen Normbereich für die Aktivität der Creatinkinase während der Schwangerschaft zu erstellen und ihren Verlauf unter der Geburt, post partum und post sectionem zu messen. Weiterhin soll die Isoenzymzusammensetzung des Uterus ermittelt und mit dem Verhalten der Isoenzyme im Serum nach Sectio caesarea verglichen werden.

Die unterschiedlichen Angaben in den meisten bisher erschienenen Arbeiten zu dieser Frage beruhen darauf, daß die Untersucher mit verschiedenen Bestimmungsmethoden arbeiten

und die Angaben über die Auswahl und Zusammensetzung der Kollektive sowie die statistischen Auswertungen der Meßergebnisse teilweise unzureichend sind.

2. Charakterisierung des Enzyms

Die biologische Bedeutung der CK liegt in der Synthese von energiereichem Creatinphosphat als Energiespeicher und der raschen Bereitstellung von ATP bei Bedarf (9). Das bei der Reaktion produzierte ATP wird vor allem bei der Muskelkontraktion gespalten und muß aus dem Creatinphosphatspeicher dauernd erneuert werden; während der Relaxationsphase des Muskels wird Creatinphosphat wiederum aufgebaut (79). Die Creatinkinase (Synonyma: Creatin-Phosphokinase, ATP-Creatin-Transphosphorylase) katalysiert die Reaktion

$$\text{Creatin} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{Creatinphosphat} + \text{ADP}$$

Diese sogenannte Lohmannsche Reaktion ist reversibel. Entsprechend der systematischen Nomenklatur der IUB (ATP: Creatine phosphotransferase, EC. 2.7.3.2.) ist nach Kuby (49) die Synthese von Creatinphosphat als Vorwärtsreaktion, die Spaltung von Creatinphosphat als Rückwärtsreaktion zu bezeichnen.

Die CK wird hauptsächlich im Cytoplasma nachgewiesen (46), daneben gibt es jedoch auch eine mitochondriale Fraktion in Muskulatur und Hirngewebe (37).

Das Molekulargewicht der CK beträgt 81.000. Das Enzym hat eine dimere Struktur; jede Untereinheit enthält ein aktives Zentrum mit einer reaktiven SH-Gruppe.

Die das Enzym bildenden Untereinheiten lassen sich aufgrund ihrer physikalisch-chemischen und immunologischen Eigenschaften voneinander unterscheiden. Sie werden als M ("muscle")

und B ("brain") - Untereinheiten bezeichnet. Man findet daher folgende drei Isoenzyme: CK-MM (Muskeltyp), CK-MB (Intermediärform), CK-BB (Gehirntyp). Die kinetischen Eigenschaften der einzelnen Isoenzyme sind verschieden (120). So besitzen die CK-Isoenzyme unterschiedliche Michaeliskonstanten (104). Über die Halbwertszeit bzw. die Eliminationskonstanten der CK-Isoenzyme existieren unterschiedliche Angaben, die in der nachfolgenden Tabelle (1) zusammengefaßt sind.

Tab. 1: Halbwertszeiten und Eliminationskonstanten (k_D) der CK-Isoenzyme

	Eliminationskonstante k_D	Halbwertszeit	Spezies	Autor
CK-MM	0,000653	17 Std.40 min	Hund	Rapaport,E. (77)
CK-MB	0,00858	1 " 20 "	"	
CK-BB	0,01681	40 "	"	
CK-MM	0,00083	13 Std.55 min	Mensch	Morin,L.G. (62)
CK-MB	0,002	5 " 50 "	"	
CK-BB	0,0062	1 " 50 "	"	
CK-MB	0,002	5 Std.45 min	Mensch	Roberts, R. (81)
CK-MM	0,00086	13 Std.30 min	Mensch	Steele,B.W.(103)
CK-MB	0,0012	9 " 40 "	"	
MB	0,0175	40 min	Meerschweinchen	Yasmineh,W.G. (125)
Ges.CK	0,0022 - 0,0028	5 Std.15 min -4 Std.15min	Mensch	King,S.W. (43)
CK-MM	0,002	5 Std.47 min	Kaninchen	Qureshi,A.R. (75)
CK-MM	0,0008557	13,5 ± 2 Std.	Mensch	Trautschold,J.(111)
CK-MB	0,001777	6,5 ± 2 Std.	"	

Eine Übereinstimmung zwischen den Angaben der verschiedenen Autoren besteht darin, daß die Halbwertszeit des MM-Isoenzyms am größten und die des BB-Isoenzyms am kleinsten ist; MB nimmt eine Mittelstellung ein. Bei der Angabe der Halbwertszeit für das Isoenzym BB bestehen die größten Schwierigkeiten. Die Halbwertszeiten der CK-Isoenzyme in den verschiedenen Tierspezies scheinen von denen im Menschen deutlich abzuweichen.

3. Vorkommen der CK in verschiedenen Geweben

Die Creatinkinase ist in zahlreichen menschlichen Organen enthalten. Aufgrund der Fortschritte in der CK-Isoenzym-Bestimmung liegen mittlerweile einige Studien über die CK-Isoenzym-Verteilung menschlicher Organe vor.

In den Tabellen 2 - 4 sind die Ergebnisse der Arbeiten von Roberts (82), Tsung (112) und Pfleiderer (38) dargestellt. Ein Vergleich der Tabellen zeigt, daß die Ergebnisse zum Teil nicht übereinstimmen. Das gilt sowohl für die Gesamtaktivität wie auch für das Isoenzymmuster.

Dafür sind mehrere Gründe denkbar. Erstens bezieht Pfleiderer (38) seine Angaben auf Gewebetrockengewicht, während die Werte von Tsung (112) und Roberts (82) auf Frischgewicht bezogen sind. Zweitens haben Pfleiderer et al. (38) teilweise Autopsiematerial, Tsung (112) und Roberts (82) jedoch frisches Material aufgearbeitet. Ein Einfluß der postmortalen Autopsie sowohl auf die Gesamtaktivität wie auf die Isoenzymzusammensetzung ist sicher nicht auszuschließen.

Schließlich haben die unterschiedlichen Extraktions-, Trennungs- und Bestimmungsmethoden eine entscheidende Bedeutung für die Ergebnisse.

Tab. 2: Gesamtaktivität und Isoenzymmuster der CK im menschlichen Gewebe nach chromatographischer Trennung (82)

Gewebe	CK-Gesamtaktivität in U/g Frischgewicht	MM	MB	BB
Skelettmuskel	3200 (2800-3300)	3200 (2800-3300)	0	0
Herz	680 (670-715)	578 (560-625)	96 (90-103)	0
Gehirn	180 (150-190)	0	0	180 (150-190)
Gastrointestinaltrakt	140 (125-170)	0	0	140 (125-170)
Lunge	13 (12-14)	11 (10-13)	0	1 (1-3)
Niere	9 (9-10)	1 (0-1)	0	8 (7-10)
Leber	2 (2-3)	0	0	2 (2-3)
Milz	2 (1-2)	0	0	2 (1-2)
Erythrozyten-Lysat	0	0	0	0

Tab. 3: Gesamtaktivität und Isoenzymmuster der CK im menschlichen Gewebe nach elektrophoretischer Trennung (112)

Gewebe	CK-Gesamtaktivität in U/g Frischgewicht	MM%	MB%	BB%
Skelettmuskel (Gastrocnemius)	3281	100	0	0
Skelettmuskel (intercostal)	1894	99	< 1	< 1
Herz (rechter Vorhof)	402	78	22	0
Herz (rechter Vorhof)	356	76	22	2
Gehirn	157	0	0	100
Harnblase	162	2	6	92
Lunge	13,4	30	1	69
Lunge	9,2	24	1	75
Lunge	8,7	16	0	84
Lunge	14	35	1	64
Prostata	10	3	4	93
Prostata	8	4	2	94
Uterus	47	2	1	97
Uterus	30	2	3	95
Schilddrüse	28	26	1	73
Schilddrüse	36	4	0	96
Pankreas	3	14	1	85
Magen	86	2	4	94
Magen	120	3	2	95
Magen	160	4	1	95
Colon	148	3	1	96
Colon	125	4	0	96
Ileum	161	3	1	96
Niere	15	12	0	38
Niere	21	8	0	92
Leber	3,8	90	6	4
Milz	7	74	0	26
Speicheldrüse	6	44	0	56
Galle	14,6 U/l	38	2	60
Plazenta	1,7	15	22	63
Plazenta	2,8	48	6	46

Tab. 4: Gesamtaktivität und Isoenzymmuster der CK im menschlichen Gewebe nach immunologischer Trennung (38)

Gewebe	CK-Gesamtaktivität in U/g Trockengewicht	MM%	MB%	BB%
Skelettmuskel	860-1310	96-100	0- 3	0- 1
Zunge	225- 292	90- 99	1- 5	0- 5
Zwerchfell	140	96	4	2
Herz (Erwachs.)	100- 280	71- 96	4-27	0- 2
Herz (Kind)	78- 250	96-100	0- 4	0
Aorta (Arcus Aortae)	3- 7	81- 88	8-14	3- 5
Niere	0- 1	70-100	0	0-30
Milz	0- 1	65- 75	0	25-35
Schilddrüse	13- 34	64- 79	6	15-30
Nebenniere	0- 1	35- 60	0-10	25-40
Lunge	2- 9	27- 72	0- 4	18-69
Carotis	2	56	2	42
Arterie (Aorta ascendens)	1	39	7	54
Leber	0- 1	50	0	50
Prostata	7- 10	34- 39	2- 6	59-60
Uterus	3- 9	5- 16	2-20	64-93
Pankreas	0- 1	21- 29	5- 9	66-73
Darm (Mesenterium)	5- 6	11- 13	7- 9	78-80
Harnblase	14- 35	2- 7	3- 5	89-93
Magen	15- 23	3	2- 6	91-95
Hypophyse	11	0	0	100
Rückenmark	23- 27	0	0	100
Kleinhirn	50- 87	0	0	100
Großhirn	55- 90	0	0	100

3.1. CK im Uterus

Die bisher publizierten Ergebnisse über die CK-Isoenzymzusammensetzung des nicht schwangeren Uterus sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tab. 5: CK-Isoenzymmuster im nicht schwangeren Uterus

CK-Gesamtaktivität Pro Gramm Uterusgewebe	MM%	MB%	BB%	Methode	Autor
30 - 47 U/g Frischgewicht	2	1-3	95-97	Elektrophoret.	Tsung (112)
3 - 9 U/g Trockengewicht	5-16	2-20	64-93	Immunologisch	Pfleiderer (38)

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß auch über die Isoenzymzusammensetzung des Uterus keine einheitlichen Ergebnisse vorliegen, obschon zu erkennen ist, daß das Isoenzym CK-BB mit einem Prozentsatz von 95 bzw. 64 - 93 anteilsmäßig dominiert. McNeely (55) findet bei zwei Proben, die bei Sectio gewonnen wurden, ausschließlich CK-BB. Auch hier zeigt sich, daß neben der Art des Untersuchungsmaterials (Autopsie - oder Lebendmaterial) die verschiedenen Trennungsmethoden der Isoenzyme möglicherweise eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse sind.

Für die vorliegende Arbeit ist der CK-Gehalt des schwangeren Uterus von besonderem Interesse. Übereinstimmend ist nach Emery (17), Konttinen (47) und McNeely (55) der CK-Gehalt des schwangeren Uterus größer als der des nicht schwangeren (Tabelle 6).

Tab. 6: CK-Gehalt des Uterus in U/g Frischgewicht

a) Nicht schwangerer Uterus

Autor	Emery (17)	Konttinen (47)	McNeely (55)
Anzahl	5	3	keine Angabe
Mittelwert	3,19	16.200	15

b) Schwangerer Uterus

Autor	Emery (17)	Konttinen (47)	McNeely (55)
Anzahl	6	3	keine Angabe
Mittelwert	4,27	219.500	keine Angabe

Neben der Verwendung unterschiedlicher Bestimmungsmethoden fällt auf, daß die Autoren keine genauen Angaben machen, aus welcher Stelle des Uterus die untersuchte Probe entnommen worden ist. Es findet sich nur bei Emery (17) der Hinweis, daß die Gewebeproben der Uterusseite entnommen worden sind, die der Plazenta gegenüberliegt. Weitere Untersuchungen von Emery (17) haben ergeben, daß der CK-Gehalt der Uterusseite, die der Plazenta unterliegt, sich nicht signifikant von der kontralateralen Uterusseite unterscheidet.

4. Methoden zur Bestimmung der CK-Aktivität

Die CK katalysiert die Synthese und Spaltung von Creatinphosphat nach folgender Reation:

Creatin + ATP $\rightleftharpoons$ Creatinphosphat + ADP

Entsprechend der systematischen Nomenklatur der Internationalen Union für Biochemie (IUB) ist die Synthese von Creatinphosphat als Vorwärts- und dessen Spaltung als Rückwärtsreaktion zu bezeichnen. Bei pH 7 liegt das Gleichgewicht auf der linken Seite, bei pH 9 auf der Seite der Phosphorylierung. Die Messung des Enzymaktivität kann in beiden Richtungen erfolgen. Sie läuft jedoch im Bereich des pH-Optimums, der bei den verschiedenen Methoden zwischen pH = 6,5 und pH = 7,0 liegt, von rechts nach links ca. 5 bis 6 mal schneller (9). Die Bestimmung mit Creatinphosphat als Substrat ist daher empfindlicher.

Alle Bestimmungsmethoden für die CK-Aktivität benutzen Creatin oder Creatinphosphat als Substrat. Durch eine geeignete Hilfs- und Indikatorreaktion kann die Umsatzgeschwindigkeit des Substrats mit Hilfe des Optischen Tests gemessen werden, so daß aus der Extinktionsänderung bei 340 nm die Enzymaktivität zu berechnen ist.

4.1. Vorwärtsreaktion

Tanzer und Gilvarg (109) entwickelten 1959 eine einfach durchzuführende Methode, der ein dreistufiger Optischer Test zur Messung der CK-Aktivität nach folgender Reaktion zugrunde liegt:

Creatin + ATP $\xrightarrow{CK}$ Creatinphosphat + ADP

Phosphoenolpyruvat + ADP $\xrightarrow{PK}$ ATP + Pyruvat

Pyruvat + NADH + H^+ $\xrightarrow{LDH}$ Lactat + NAD^+

Für jedes Mol phosphoryliertes Creatin wird ein Mol NADH oxydiert. Gemessen wird die Abnahme der Extinktion bei 340 nm (bzw. 334 oder 365 nm bei Verwendung eines Spektrallinien-Photometers). Bei klinischen Untersuchungen von CK-Aktivitäten im Serum nach der Methode von Tanzer und Gilvarg (109) erwies sich das Enzym jedoch als nicht genügend stabil. Auch eine Modifikation der Methode durch Richterich und Colombo führte nicht zu einer ausreichenden Empfindlichkeit der Methode, so daß im Normbereich die Aktivitäten an der Grenze der photometrischen Meßbarkeit lagen (14).

In weiteren Untersuchungen wurde die Ursache dieser geringen nachweisbaren Enzymaktivität der CK im Serum ermittelt. So beobachtete Rotthauwe (87) bei Aufbewahrung des Serums bei + 4° Celsius einen Aktivitätsabfall der CK von 50 % innerhalb von 6 Stunden. Dabei ließ sich nachweisen, daß der Aktivitätsabfall auf einer reversiblen Oxydation der reaktiven SH-Gruppen im aktiven Zentrum des Enzyms beruht (88).

Durch Zusatz von Reagenzien wie Cystein, Glutathion, Mercaptoäthanol oder Dithiothreitol, die Thiol-Gruppen enthalten, wird eine Inaktivierung der CK rückläufig gemacht.

Zahlreiche Autoren haben sich mit der Aufstellung von Normalwerten befaßt. Da sich die Bestimmungsansätze jedoch hinsichtlich der Konzentration der Substrate, der verwendeten Aktivatoren (Thiolverbindungen) und der Meßtemperatur unterscheiden, kommen die Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen (Tabelle 7).

Tab. 7: CK-Normalwerte bei der Verwendung von Creatin als Substrat ("Vorwärtsreaktion")

Autor	Normalwert	pH	Temp.	Substrat-Konzentrationen im Test
Forster (26)	1,2 - 8 U/l	9,0	25°C	1,7 mmol/l ATP 31 mmol/l Creatin 11 mmol/l Mg^{++} 3 mmol/l GSH
Craig (16)	1 - 3 U/l	9,0	38-40°C	4 mmol/l ATP 75 mmol/l Creatin 4 mmol/l Mg^{++}
Wiesmann et al. (119)	Frauen 4 - 14 U/l Männer 4 - 30 U/l	9,0	37°C	4 mmol/l ATP 37 mmol/l Creatin 5 mmol/l Mg^{++} 12 mmol/l Cystein

4.2. Rückwärtsreaktion

Der Messung der Rückwärtsreaktion liegt das Prinzip von Kornberg (48) zur Messung von ATP zugrunde.

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{Glucose} + \text{ADP}$$

$$\text{Glucose-6-phosphat} + \text{NADP}^{+} \xrightarrow{\text{G-6-PDH}} \text{6-Phosphogluconat} + \text{NADPH} + \text{H}^{+}$$

Hierbei wird die Zunahme von NADPH im Optischen Test bei 340 nm (334 oder 365 nm) gemessen. 1955 beschrieb Oliver (69) eine CK-Bestimmungsmethode nach dem Prinzip der aktivierten Rückwärtsreaktion. Als Meßgröße dient die Bildungsgeschwindigkeit von ATP aus Creatinphosphat und ADP. Auch die Methode von Rosalki (85), die in den USA weite Verbreitung gefunden hat, basiert auch dem Prinzip von Kornberg und Oliver; sie verwendet Cystein zur Reaktivierung des Enzyms.

Im Rahmen der Arbeiten über die Standardisierung und Optimierung von Reaktionsbedingungen für die Messungen von Enzymaktivitäten empfiehlt die "Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie" die Verwendung der aktivierten Rückwärtsreaktion zur CK-Messung. Die Vorteile der aktivierten Rückwärtsreaktion bestehen in einem geringen Serumbedarf, leichter Mechanisierbarkeit der Messung, guter Stabilität des Enzyms bei Aufbewahrung im Kühlschrank und guter Empfindlichkeit. Die normalen und pathologischen Werte liegen um den Faktor 20 - 50 höher als bei der Verwendung der Vorwärtsreaktion.

Auch die Verwendung der aktivierten Rückwärtsreaktion hat bisher jedoch nicht zu einer allgemein akzeptierten einheitlichen Methode geführt. Die Methoden der verschiedenen Autoren unterscheiden sich hauptsächlich in der Wahl des Puffers, des pH-Wertes, des Aktivators sowie in der Konzentration der Substrate (Tabelle 8).

Tab. 8: Konzentrationen im Testansatz

	Rosalki(85)	Hess(33)	Warren(117)	Dt.Standard methode(18)
Puffer	50 Tris	50 Triäthanolamin	70 Imidazol	100 Triäthanolamin
pH	6,8	6,9	6,5	7,0
Creatinphosphat	10	20	15	35
ADP	1	1	3	1
Mg^{++}	30	10	37,5	10
Glucose	20	20	10	20
$NADP^{+}$	0,8	0,8	2	0,6
Hexokinase	600	1000	4000	1200
Glucose-6-phosphat -dehydrogenase	300	500	2000	1200
AMP	10	-	5	10
Thiol-Verbindung	5 Cystein	10 Cystein	5 DTT	9 Glutathion

Die Angaben (in mmol/l bzw. U/l) beziehen sich auf die Endkonzentrationen im Test.

Entsprechend den unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sind auch die Normalwerte nicht identisch.

Zum besseren Vergleich sind alle Angaben in Tabelle 9 auf eine Meßtermperatur von 25°C umgerechnet.

Tab. 9: Normalwerte der Creatinkinase-Aktivität im Serum (aktivierte Rückwärtsreaktion) (107)

Autor	Aktivator	Inkubations-temperatur °C	Zahl der Fälle	Normalwerte umgerechnet in U/l bei 25° C Mittelwert	Normbereich
Hughes (34)	Cystein	37	♀ 28	13,8	3,0- 24,7
			♂ 22		6,6- 31,2
Rosalki (85)	Cystein	37	♀ 50	11,5	5,0- 30,5
			♂ 50	21,0	6,0- 49,5
Hess (33)	Cystein	30	♀ 40	34,3	0 - 78,6
			♂ 80	50,7	0 -107,0
Szasz (107)	Glutathion	25	♀ 518	17,1	0 - 43,7
			♂ 869	19,1	0 - 45,7

4.3. Neue Standardmethode

Schon 1972 ist über eine Störmöglichkeit der Creatinkinasebestimmung nach der Standardmethode der "Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie", die reduziertes Glutathion als Aktivator verwendet, berichtet worden (118). Diese Störung tritt dann auf, wenn der Bestimmungsansatz oxydiertes Glutathion (GSSG) und die Serumprobe NADPH-abhängige Glutathionreduktase enthält. In diesem Fall ergibt die Creatinkinasebestimmung, für die die NADPH-Zunahme pro Zeiteinheit Meßgröße ist, einen zu niedrigen Wert (19).

Diese Überlegungen führten auf der Suche nach einer geeigneteren Thiolverbindung als Glutathion zu N-Acetylcystein. Das Reaktivierungsvermögen von N-Acetylcystein erwies sich in einer Kon-

zentration von 20 mmol/l als optimal.

Im Rahmen der Arbeiten über die Standardisierung und Optimierung von Reaktionsbedingungen für die Messungen von Enzymaktivitäten gelten nach den Empfehlungen der "Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie" vom Januar 1977 für die CK-Aktivitätsmessung folgende Bedingungen (19):

Konzentration im Test:

Imidazol-Acetat-Puffer pH 6,7 (25°)	100 mmol/l
Creatinphosphat	30 mmol/l
ADP	2 mmol/l
Magnesiumacetat	10 mmol/l
EDTA	2 mmol/l
D-Glucose	20 mmol/l
$NADP^+$	2 mmol/l
N-Acetylcystein	20 mmol/l
AMP	5 mmol/l
Diadenosinpentaphosphat	10 µmol/l
Hexokinase (EC 2.7.1.1.)	2500 U/l (25°)
D-Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (EC 1.1.1.49)	1500 U/l (25°)

Meßtemperatur: 25°C
Meßstrahlung: 340 (334, 365) nm

Normalwerte:
Frauen: 10 - 70 U/l
Männer: 10 - 80 U/l

Mit der neuen Standardmethode werden im Durchschnitt 1,7-fach höhere Werte als mit der alten Standardmethode gefunden. Dieser Faktor ist jedoch nicht konstant, da mit zunehmender Lagerungsdauer der Probe der mit Glutathion reaktivierbare Anteil der CK schneller abnimmt als der mit N-Acetylcystein reaktivierbare.

Für frisch abgenommene Proben ist der Faktor kleiner als 1,7, während er bei sehr langer Aufbewahrung bis auf 2,0 steigen kann.

4.4. CK-Screening-Test

Unter den systemischen Erkrankungen der Skelettmuskulatur kommt die erbliche Muskeldystrophie vom Typ Duchenne in einer Häufigkeit von 1: 1700 (5) bzw. 1:3800 (11) Knabengeburten vor. Das Ziel eines von der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Muskelkrankheiten entwickelten CK-Screening-Tests ist die Identifizierung der Duchenne-Muskeldystrophie bei Knaben und Mädchen mit Überträgereigenschaften im Säuglingsalter. Er beruht auf der Erkenntnis, daß im Säuglingsalter bei diesen Patientengruppen erhöhte CK-Aktivitäten gefunden werden. Da die Krankheit im allgemeinen erst zwischen dem 3. und 7. Lebensjahr klinisch manifest wird, gelingt es bei einer im Säuglingsalter gestellten Diagnose durch früh einsetzende krankengymnastische Behandlungen, die Progession zu mildern. Ebenso ist dadurch die Möglichkeit gegeben, bei identifizierten Mädchen mit Überträgereigenschaften im schwangerschaftsfähigen Alter eine genetische Beratung anzuraten.

Die praktische Bedeutung dieser Methode liegt darin, daß als Probe nur ein Tropfen Vollblut benötigt wird. Dieser Tropfen wird nach dem Auftragen auf eine Filterpapiertestkarte in getrocknetem Zustand ohne spezielle Vorsichtsmaßnahmen zur Analyse an ein Zentrallaboratorium geschickt.

Der CK-Suchtest benutzt das Leuchtprinzip der Glühwürmchen zum Nachweis des muskelspezifischen Enzyms Creatinkinase nach folgendem Reaktionsschema:

$$\text{Creatinphosphat} + \text{ADP} \xrightarrow{\text{CK}} \text{Creatin} + \text{ATP}$$

$$\text{ATP} + \text{Luziferin} + O_2 \xrightarrow{\text{Luziferase}} \text{AMP} + \text{Phosphat} + CO_2 + \text{Luziferinderivat} + \text{Licht}$$

Bei der Durchführung der Bestimmung (6, 126) wird aus dem trockenen Blutfleck auf einer Testkarte ein 3 mm großes Scheibchen ausgestanzt, das in einer Lösung, die ADP, Luziferin und das Enzym Luziferase enthält, so lange inkubiert wird, bis das gesamte ATP der Erythrozyten abgebaut ist. Nach Zugabe von Creatinphosphat beginnt dann die CK-Reaktion. Das dabei neu gebildete ATP erzeugt gemäß vorhergehendem Reaktionsschema Licht, das in einem Photometer gemessen wird. Die Intensität des entstehenden Lichtes wird nach bestimmten Zeitabständen in relativen Lichteinheiten gemessen, die mit Hilfe einer Standardkurve in U/l umgerechnet werden können.

Die bisher mitgeteilten Ergebnisse scheinen den Wert des Tests als Screening-Methode zu bestätigen. Bei der Verwendung von Kapillarblut, das zwischen dem 4. und 7. Lebenstag gewonnen wurde, und einer Grenzaktivität von 300 U/l wurde die Rate der falsch positiven Ergebnisse unter 1 % gesenkt. Es fehlen jedoch bisher Angaben über das Ausmaß der falsch negativen Ergebnisse, so daß eine klare Beurteilung dieser Früherkennungsmethode noch nicht möglich ist.

5. Bestimmung der CK-Isoenzyme

Zur Differenzierung der CK-Isoenzyme sind bisher im wesentlichen drei Methoden beschrieben worden:

1) Trennung durch Elektrophorese (101, 116),
2) Trennung durch Ionenaustausch-Chromatographie (58,65),
3) Differenzierung durch spezifische Antikörper (38, 124, 67).

5.1. Trennung durch Elektrophorese

Die elektrophoretische Trennung beruht auf der unterschiedlichen Beweglichkeit der Isoenzyme im elektrischen Feld. Die

Wanderungsrichtung der Isoenzyme ist von pH-Wert des Elektrophoresepuffers abhängig. Bei pH = 8,6 wandern sämtliche Isoenzyme anodenwärts; die CK-MM-Bande liegt etwa an der Stelle der Gamma-Globuline, die CK-MB-Bande etwa an der Stelle der Beta-Globuline und die BB-Bande an der Stelle des Albumins. Als Trägermedium sind Zelluloseacetat (83), Agarosegel (96), Agargel (113) oder Polyacrylamidgel (100) verwendet worden.

Die Visualisierung der elektrophoretisch getrennten Isoenzyme wird mit Färbe- oder Fluoreszenztechniken erreicht. Der Nachweis erfolgt nach folgender Reaktion:

$$\text{Creatinphosphat} + \text{ADP} \xrightarrow{\text{CK}} \text{Creatin} + \text{ATP}$$

$$\text{ATP} + \text{Glucose} \xrightarrow{\text{HK}} \text{Glucose-6-Phosphat} + \text{ADP}$$

$$\text{Glucose-6-Phosphat} + \text{NADP}^+ \xrightarrow{\text{G-6-PDH}} \text{6-Phosphogluconat} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

$$\text{NADPH} + \text{Phenazinsulfat} + \text{Tetrazoliumblau} \longrightarrow \text{Formazan}$$

Die Träger werden mit einer Lösung, die die notwendigen Substrate und Hilfsenzyme enthält, überschichtet; nach Inkubation bei 37° können die Formazanbanden bei 560 nm quantitativ in Absorption oder Remission ausgewertet werden.

Auch eine fluorimetrische Auswertung des gebildeten NADPH ist beschrieben worden (86). Dazu wird NADPH mit langwelligem UV-Licht angeregt und die Fluoreszenzstrahlung bei 458 nm beobachtet. Eine quantitative Auswertung der Fluoreszenzstrahlung führte jedoch bisher nicht zu befriedigenden Ergebnissen.

In der Literatur ist jedoch auch über das Auftreten atypischer Wanderungseigenschaften der CK-Isoenzyme in der Elektrophorese berichtet worden. Sax und Fiolet (92, 24) beobachteten CK-Fraktionen, die zwischen CK-MM und zwischen CK-MB lagen.

Diese Fraktionen, die zusätzlich zu den üblichen CK-MM-Fraktionen entstanden, fanden sich im Serum von Patienten mit abnorm hohen CK-B-Aktivitäten. Ljungdahl und Gerhardt (53) beschreiben das Vorkommen von atypischen CK-Isoenzymbanden zwischen CK-MM und CK-MB bei 8 Patienten mit erhöhten CK-B-Aktivitäten, die jedoch eine normale CK-Gesamtaktivität aufweisen. Möglicherweise handelt es sich bei diesen anormalen Fraktionen um das Isoenzym CK-BB mit einer veränderten elektrophoretischen Beweglichkeit (53).

Während der Elektrophorese herrscht ein Milieu, in dem eine Denaturierung der Enzyme nicht ausgeschlossen erscheint. So wird die Elektrophorese in einem Puffermedium durchgeführt, das keine Proteine oder Schutzkolloide enthält; ferner bestehen in vielen Fällen keine optimalen Reaktionsbedingungen. Untersuchungen, ob die verschiedenen Isoenzyme bei der Elektrophorese in unterschiedlichem Ausmaß denaturiert werden und es somit zu einer Verschiebung der reaktiven Anteile kommt, existieren nicht. Eine quantitative Auswertung der elektrophoretischen Trennung ist daher problematisch.

5.2. Trennung durch Ionenaustauscherchromatographie

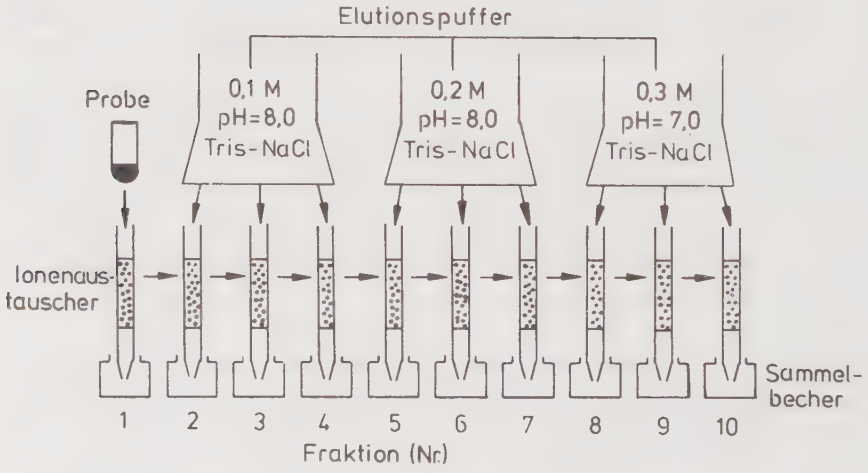
Die Chromatographie erlangt als analytisches Verfahren dort eine Bedeutung, wo vor der quantitativen Bestimmung erst eine Auftrennung der zu bestimmenden Komponenten durchgeführt werden muß. Die chromatographische Differenzierung der CK-Isoenzyme wurde erstmals von Mercer (58) beschrieben und beruht auf folgendem Prinzip: Beim Auftragen des Serums auf einen geeigneten Ionenaustauscher werden die CK-Isoenzyme an den Ionenaustauscher gebunden. Bei einem pH-Wert von pH = 8,0 treten die negativen Ladungen der Isoenzym-Moleküle in elektrostatische Wechselwirkung mit den positiven Ladungen des Ionenaustauschers. Dabei erfolgt die Bindung an den Ionenaustauscher in Abhängigkeit von der negativen Ladungsdichte

der Isoenzyme. Das heißt, je größer die negative Ladungsdichte am Isoenzymmolekül ist, um so schwerer kann dieses Isoenzym anschließend von der Säule eluiert werden.

Von den drei Isoenzymen weist CK-MM die geringste und CK-BB die größte negative Ladungsdichte auf. Beim Eluieren in einem Tris-NaCl-Puffer wird daher zunächst das MM-, dann das MB- und zuletzt das BB-Isoenzym eluiert.

In Abbildung (1) sind die einzelnen Trennschritte schematisch dargestellt. Nach Aufgeben des Serums auf die Ionenaustauschersäule (DEAE-Sephadex A-50) erfolgt eine stufenweise Elution mit einem Tris-Hydrochlorid-NaCl-Puffer steigender Molarität. Die gesammelten Eluate werden dann auf ihre CK-Aktivität untersucht. Nach den Angaben von Mercer sind in den Fraktionen 1 und 2 CK-MM-, in den Fraktionen 6 und 7 CK-MB- und in den Fraktionen 8 bis 10 CK-BB-Aktivitäten zu erwarten.

Abb. 1: Schematische Darstellung der Ionenaustauscherchromatographie nach Mercer (58)



Die vollständige Trennung der CK-Isoenzyme nach Mercer gelingt mit Mischungen von reinen CK-Isoenzymen und vielfach auch mit Gewebehomogenaten. Die Trennung von CK-Isoenzymen im Serum erscheint jedoch problematisch.

Witteveen (121) fand jedoch auch bei der Auftrennung von Homogenaten im Herzmuskelgewebe in der ersten Fraktion des Eluates mittels immunologischer Trenntechnik einen CK-MB-Anteil von 25 - 30 %. Inwieweit diese Aktivität tatsächlich dem Isoenzym CK-MB entspricht oder CK-MM mit anderen immunologischen Eigenschaften darstellt, ist zur Zeit noch nicht geklärt.

5.3. Differenzierung durch spezifische Antikörper

Diese Methoden basieren auf den unterschiedlichen immunologischen Eigenschaften der M- und B-Untereinheiten der Creatinkinase. Bisher lassen sich vom Prinzip her zwei verschiedene Bestimmungsmethoden unterscheiden.

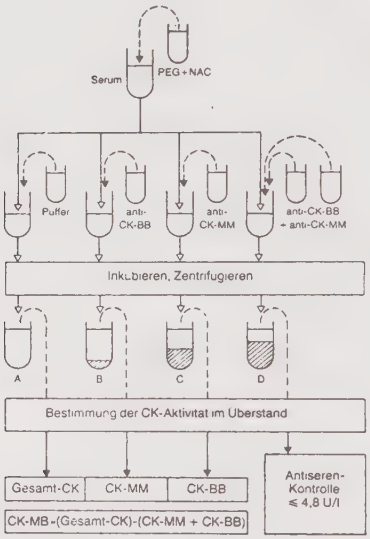
5.3.1. Nachweis der CK-Isoenzyme mittels präzipitierender Antikörper (67)

Das Prinzip des Verfahrens besteht in der Messung der CK-Aktivität des Serums vor und nach Inkubation mit präzipitierenden, spezifisch gegen die Untereinheiten M und B gerichteten Antiseren. Zur Gewinnung der Antiseren Anti-CK-M und Anti-CK-B werden Versuchstiere, hauptsächlich Ziegen und Kaninchen, mit reinen humanen Isoenzymen CK-MM und CK-BB immunisiert.

Das Antiserum CK-M präzipitiert quantitativ CK-MM und CK-MB, während CK-BB und CK-MB durch Anti-CK-B präzipitiert werden. Somit läßt sich in einem Gemisch der drei Isoenzyme der Anteil an CK-BB als Restaktivität im Überstand nach Inkubation mit Anti-M bestimmen und der Gehalt an CK-MM entsprechend nach Inkubation mit Anti-B. Durch Subtraktion der Aktivitäten beider Isoenzyme von der Gesamtaktivität vor Zugabe der Antiseren

läßt sich der Anteil von CK-MB berechnen. Abbildung (2) zeigt schematisch die Analyse des Isoenzymmusters im Serum durch Präzipitation mit isoenzymspezifischen Antiseren.

Abb. 2: Quantitative Darstellung der Creatinkinase-Isoenzyme durch Immunpräzipitation (123)



5.3.2. Nachweis der CK-Isoenzyme mittels inhibierender Antikörper (124)

Das Prinzip dieser Methode besteht darin, daß die Aktivität aller CK-M-Untereinheiten durch ein spezifisches inhibierendes Antiserum blockiert wird, so daß eine eventuell vorhandene Aktivität der CK-B-Untereinheit direkt gemessen werden kann.

Allerdings kann mit dieser Methode nicht zwischen CK-MB und CK-BB unterschieden werden, wodurch eine sichere, definitive Zuordnung der CK-B-Untereinheit entfällt.

Geht man davon aus, daß bis auf wenige Ausnahmen (51) ein Vorkommen von CK-BB im Serum mit immunologischen Methoden nicht nachgewiesen werden konnte, so kann für die Routinediagnostik die mit Hilfe inhibierender Antikörper nachgewiesene B-Aktivität als Aktivität des Isoenzyms MB interpretiert werden. In Zweifelsfällen muß das Vorkommen von CK-BB mit präzipitierenden Antikörpern ausgeschlossen werden.

Wird bei der Messung der CK-MB-Aktivität im Routinelaboratorium der Reagenzien-Blindwert und der Probenleerwert nicht berücksichtigt, sind Werte oberhalb von 10 U/l als signifikant von Null verschieden anzusehen.

Neben den ausführlich besprochenen Methoden sind zwei weitere Bestimmungsmethoden beschrieben worden. Während die kinetische Methode (120) zur Differenzierung das unterschiedliche Verhalten der Isoenzyme im Substratoptimum ausnutzt, beruht das Prinzip der selektiven Aktivierung (76) auf der Annahme, daß Dithiothreitol (DTT) in einem Isoenzymgemisch selektiv die CK-MB-Fraktion aktiviere.
Die nach diesem Prinzip bestimmten CK-Isoenzym-Aktivitäten zeigten große Abweichungen von den mit immunologischen Methoden bestimmten Aktivitäten.

6. CK-Erhöhungen im Serum bei verschiedenen Erkrankungen

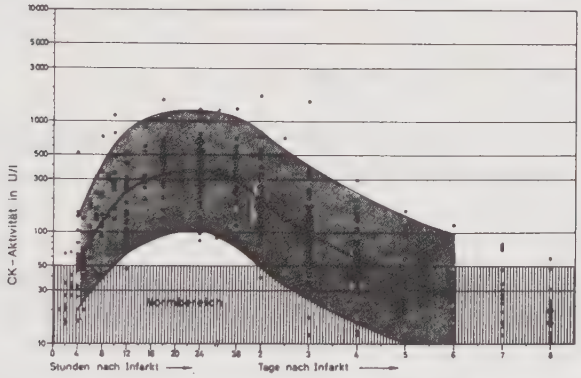
Die diagnostische Bedeutung von Enzymaktivitätsbestimmungen leitet sich von der Tatsache ab, daß die meisten der im Serum nachweisbaren Enzyme ihre physiologische Funktion in den Zellen der Organe haben und im Serum Gesunder nur in geringer Aktivität nachweisbar sind. Allgemein ist die Enzymaktivität im Extrazellulärraum wesentlich geringer als im Intrazellulärraum. So bewegt sich der Enzymgradient für die CK zwischen Plasma und Skelettmuskulatur in der Größenordnung von 10^6 zugunsten des Intrazellulärraumes (97). Eine gesteigerte Enzymaktivität der CK im Plasma ist bei einer erhöhten Permeabilität der Zellmembran oder infolge einer Zellnekrose zu erwarten.

Die jeweilige Höhe der Enzymaktivität im Plasma ergibt sich aus dem momentanen Zustrom aus dem Gewebe und dem gleichzeitigen Verschwinden der Aktivität aus dem Blutkreislauf. Dabei kann es sich entweder um eine intravasale Inaktivierung oder um eine echte Elimination handeln. Diese liegt vor, wenn ein Enzymmolekül den intravasalen Raum endgültig verlassen hat. Allgemein gilt, daß die Elimination der Enzyme exponentiell erfolgt, wobei die Eliminationsgeschwindigkeit unabhängig von der Ausgangsaktivität und dem Molekulargewicht ist (2). Auch Veränderungen an der Enzymstruktur verursachen nicht unbedingt eine Änderung der Eliminationsgeschwindigkeit; so wird der Eliminationsprozeß aktiver und reaktivierter CK durch die Oxydation der Sulfhydrylgruppen nicht beeinflußt (2). In der Klinik hat die Bestimmung der CK besonders für die Diagnose des Herzinfarktes ihren festen Platz. Da die CK jedoch nicht nur im Herzmuskel, sondern auch in vielen anderen Organen vorkommt, sind bei der Interpretation von CK-Aktivitätserhöhungen differentialdiagnostische Erwägungen zu ziehen.

6.1. Herzinfarkt

Bereits 6 Stunden nach einem Infarkt ist fast stets die Creatinkinase im Serum erhöht. Die Enzymaktivität erreicht 24 Stunden nach dem Infarktereignis ihr Maximum, 95 % der CK-Werte liegen dann zwischen 100 bis 1250 U/l (124). Zwischen dem 4. und 5. Tag kehrt im allgemeinen die CK in den Normbereich zurück (Abbildung 3).

Abb. 3: Die Creatinkinase-Aktivität gemessen innerhalb der ersten 8 Tage nach Infarkteintritt. Eingezeichnet sind der Bereich $x \pm 2$ s und die Mittelwertskurve. 420 CK-werte von 101 Patienten mit Herzinfarkt. (105)



Die Bestimmung der CK-MB-Aktivität gestattet in vielen Fällen eine Unterscheidung zwischen der aus dem Herzmuskel und der aus dem Skelettmuskel stammenden Aktivität. Hierzu ist die Berechnung des prozentualen Anteils der CK-MB-Aktivität an der Gesamt-CK-Aktivität die geeignetste Methode. Bei 98 % der Patienten mit Muskelschäden ohne Myokardbeteiligung beträgt der CK-MB-Anteil weniger als 6 % der Gesamt-CK-Aktivität. Bei 93 %

der Patienten mit Myokardschäden (speziell Herzinfarkt) liegt der CK-MB-Anteil über 6 % der Gesamt-CK-Aktivität (45, 71, 68, 72).

Die Bewertung der CK- und CK-MB-Ergebnisse läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

Hohe Wahrscheinlichkeit für Myokardschäden:

Gesamt-CK-Aktivität	>130 U/l
CK-MB-Aktivität	> 8 U/l
CK-MB-Anteil	> 6 %

Hohe Wahrscheinlichkeit für Skelettmuskelschäden (oder Infarkte älter als 48 - 60 Stunden):

CK-MB-Anteil < 6 %

6.2. Skelettmuskelerkrankungen

Patienten mit manifester progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zeigen ausnahmslos hohe CK-Werte, die bis zum 300-fachen der Norm reichen können (110). Im Spätstadium, in dem Muskelgewebe durch Fett- und Bindegewebe ersetzt wird, sinkt die Enzymaktivität wieder ab (93). Auch Konduktorinnen der hereditären Muskeldystrophie zeichnen sich teilweise durch eine hohe CK-Aktivität im Serum aus (9).

Geringer ausgeprägt und inkonstant sind die Werte beim Gliedmaßengürtel-und Schultergürtel-Typ der progressiven Muskeldystrophie, bei der myotonen Dystrophie Kruschmann-Steinert, der Myotonia congenita Thomsen und der Myasthenia gravis (110).

Konstante CK-Erhöhungen beobachtet man außerdem bei Polymyositis und Dermatomyositis (110).

6.3. Toxische Muskelschäden

CK-Aktivitäten bis zum 50-fachen der Norm beobachtet man bei der alkoholischen Myopathie. Hierbei kann die CK bis zu einer Woche nach Alkoholentzug erhöht sein (94). Auch nach Medikamentenabusus und Schlafmittelintoxikationen können CK-Anstiege über dem Normbereich beobachtet werden (27).

6.4. Muskeltraumen

Neben chirurgischen und akzidentellen Verletzungen der Muskulatur sind auch intramuskuläre Injektionen als Ursache einer CK-Erhöhung in Betracht zu ziehen. So ist bekannt, daß es nach intramuskulären Injektionen von Diazepam und Pentazocin (20), Chlorpromazin (56), Tetanol und Cebion (42) und Tetracyclinen (40) zu signifikanten CK-Erhöhungen im Serum kommt.

Untersuchungen von Vorburger (115) und Kindler (42) zeigen jedoch, daß die intramuskuläre Injektion von physiologischer Kochsalzlösung im gleichen Volumen wie das zu applizierende Medikament keinen CK-Anstieg bewirkt. Aus diesen Befunden schließt man, daß weder das Injektionstrauma noch der Volumeneffekt Ursache der CK-Erhöhung sind. Sie ist wahrscheinlich bedingt durch eine lokale nekrotisierende Reaktion des Pharmakons auf die Muskelfaser (31). Es ist bisher ungeklärt, ob die beobachtete CK-Erhöhung substanzspezifisch ist oder eine Reaktion auf eine galenische Zubereitung darstellt.

6.5. Muskelarbeit

Nach schwerer und langdauernder Muskelarbeit erreicht die CK-Aktivität 6 bis 48 Stunden nach Belastung ihr Maximum, das bei Untrainierten bis zum 30-fachen der Norm betragen kann und nach einigen Tagen wieder in den Normbereich abfällt. Hierbei

ist das Ausmaß des CK-Anstiegs auch abhängig vom Trainingszustand und der Art der Belastung (94). So sind bei trainierten Sportlern in Ruhe CK-Werte anzusetzen, die über der oberen Norm von 50 U/l liegen (110).

6.6. Hypothyreose

Auch ohne erkennbare Erkrankung der Muskulatur und des Herzens findet man analog dem Grad der Schilddrüsenunterfunktion eine CK-Erhöhung im Serum, die bis zum 25-fachen der Norm betragen kann (94). Diese Werte normalisieren sich unter Thyroxin-Therapie.

6.7. Maligne Hyperpyrexie

Nachdem bekannt ist, daß die maligne Hyperpyrexie autosomal dominant vererbt wird, kann eine CK-Erhöhung auf das 20-fache der Norm (94) bei Familienangehörigen von Patienten, die eine maligne Hyperpyrexie durchgemacht haben, ein Hinweis dafür sein, daß sie Anlageträger dieser Krankheit sind.

6.8. Andere extrakardiale Krankheiten

CK-Aktivitätserhöhungen beobachtet man ferner nach Krämpfen (90), Grand-mal-Anfällen (7), zerebralen Blutungen, Enzephalitis, Tumoren des ZNS (73)(Tabelle 10), Meningitis (23), akuten Psychosen (23). Weitere CK-Aktivitätserhöhungen sind ebenfalls nach akuter Pankreatitis, Sklerodermie (73) (Tabelle 10), Kardioversion, Koronarangiographie (73) und Myoglobinurie beschrieben worden (93).

In Tabelle (10) sind die Serumaktivitäten der Gesamt-CK bei Patienten mit verschiedenen extrakardialen Krankheiten zu-

sammengestellt.

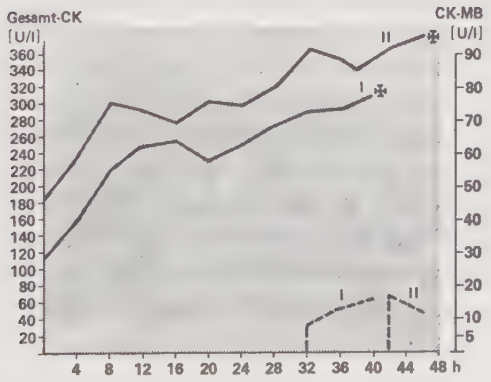
Tab. 10: Serumaktivitäten der Gesamt-CK bei Patienten mit extrakardialen Erkrankungen

		akute Pankreatitis	zerebrale Blutungen	Enzephalitis	Tumoren des Zentralnervensystems, präoperativ	Muskelerkrankungen		Sklerodermie	
						Myasthenia	Polymyositis		
Patienten	n	11	19	3	21	2	3	2	2
Untersuchungen	n	76	27	9	34	6	9	4	6
Gesamt-CK x̄ [U/l]		113	92	58	78	146	760	71	570
s [U/l]		51	40	13	22	52	210	12	223
CK-MB x̄ [U/l]		–	–	–	–	–	22,5	–	38
s [U/l]		–	–	–	–	–	7,0	–	19

6.9. Schock

Die CK-Aktivitätserhöhungen beim Schock sind auf die Hypoxie der Muskulatur zurückzuführen und den damit verbundenen Austritt der Zellenzyme in den Intravasalraum. Abbildung (4) zeigt den Verlauf der CK-Aktivitäten bei zwei Patienten im Schock ante finem.

Abb. 4: Verlaufskontrollen der Gesamt-CK und der CK-MB-Aktivitäten im Serum bei zwei Patienten im Schock (Pankreatitis, Enzephalopathie). —— = Gesamt-CK, --- = CK-MB. (73)



6.10. Auftreten von CK-BB im Serum

Über das Auftreten von CK-BB-Aktivitäten im Serum liegen widersprüchliche Berichte vor. Nach den vorliegenden Veröffentlichungen sind Serumaktivitäten des Isoenzyms CK-BB bisher bei folgenden Krankheiten beobachtet worden: Nach Verletzungen und Operationen am ZNS (66, 102), apoplektischer Insult (35), Nierenversagen (chronisch, bei Dialyse) (12, 28), Nierentransplantation (15), maligner Hyperthermie (1, 127), Reye-Syndrom (25), Magenkarzinome (52), Enterocolitis (35), Myokardinfarkt (39, 59), Herzinsuffizienz (61), Prostata-Karzinom im Stadium D (21), nach Koronar-Bypassoperation (114), Intensivpatienten (60), Pulmonalembolie (23), während und nach der Geburt (50,4).

Der Nachweis von CK-BB scheint in großem Maße von der verwendeten Methode abhängig zu sein. So konnte bei der Verwendung immunologischer Methoden das in der Literatur beschriebene Vorkommen von CK-BB Aktivitäten bei den oben genannten Krankheiten und Operationen im allgemeinen nicht bestätigt werden. Lediglich in Einzelfällen wurde das Auftreten einer CK-Aktivität beobachtet, die immunologisch der BB-Fraktion zuzuordnen ist (51).

6.11. Auftreten von CK-MB im Serum

Meßbare CK-MB-Aktivitäten im Serum wurden außer bei Herzinfarkt auch bei Patienten mit folgenden Erkrankungen gefunden: Exogene Intoxikation im Stadium 3 und 4, Schocksymptomatik im präfinalen Stadium, Sklerodermie, Polymyositis, Hirntumoren postoperativ, subdurale Hämatome und Frakturen postoperativ, Magenkarzinome und chronische Pankreatitis postoperativ (73), progressive Muskeldytrophie (84, 113), Muskeldystrophie vom Gliedertyp (31).

Unterschiedliche Ergebnisse weisen die Befunde nach Koronarangiographie auf. Hier beobachteten Prellwitz et al. (73) 4 - 8 Stunden nach dem diagnostischen Eingriff CK-MB-Aktivitäten bis zu 29 U/l, während Roberts nach Koronarangiographie nur CK-MM-Aktivität nachweisen konnte (73). Auch nach Kardioversion sind meßbare CK-MB-Aktivitäten beschrieben worden (73).

6.12. CK-Aktivitäten bei Gesunden

Die Aktivität der Serum-CK ist bei Männern höher als bei Frauen (57). Dieser Geschlechtsunterschied ist möglicherweise genetisch bedingt und auch auf die unterschiedliche körperliche Aktivität und Muskelmasse der beiden Geschlechter zurückzuführen (80). Personen mit besonders starker Muskelmasse können höhere CK-Werte aufweisen (29).

Neben dem Geschlecht scheint auch die Rassenzugehörigkeit einen Einfluß auf die CK-Normalwerte zu haben. Untersuchungen an einem psychiatrischen Krankengut ergaben, daß männliche Neger höhere Werte aufweisen als Negerinnen und Weiße beiderlei Geschlechts (57).

Einige Autoren beobachteten eine Aktivitätsabhängigkeit der CK vom Alter. So gilt nach Worthy (122), daß die CK-Normalwerte bis zum Alter von 40 - 49 Jahren ansteigen und danach wieder abfallen, während Feraudi (22) die höchsten Werte im Alter von 20 - 21 Jahren beobachtete.

Bei Neugeborenen findet sich eine höhere CK-Aktivität als bei Erwachsenen im Serum (99). Die CK-Aktivität erreicht am 2. Tag post partum ihr Maximum; zu dieser Zeit werden Werte von 100 - 800 U/l beobachtet. Sie fällt bis zum 10. Lebenstag auf die für Erwachsene geltenden Normwerte ab (13). Auch ist bekannt, daß die CK-Aktivität bei Frühgeborenen signifikant niedriger liegt als bei reifen Neugeborenen (89). Dies ist möglicherweise

auf die größere Muskelmasse der reif Geborenen zurückzuführen. Vaginal geborene Kinder haben eine höhere CK-Aktivität als Sectio-Kinder, was durch die Belastungen bei der Geburt erklärt werden kann (10).

Eine Arbeit von Patterson und Lawrence (70) versuchte in einer umfangreichen Studie die Faktoren zu eruieren, die bei gesunden Frauen zu Schwankungen der CK-Aktivität führen können. Danach zeigten Alkoholkonsum, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Alter, Familienstand und Anzahl der Schwangerschaften einen Einfluß auf die Aktivität der CK.

6.13. Normalwerte

Eine Zusammenstellung von Normalwerten der Creatinkinase zeigt Tabelle (11). Die Werte sind weder normal noch log-normal verteilt (80), so daß eine Berechnung des Normalbereiches mit Hilfe von Mittelwert und Standardabweichung nicht möglich war.

Tab. 11: Normalwerte der Creatinkinase (U/l, 25°C) (80)

Alter	Geschlecht	Anzahl	Normalbereich 2,5-97,5 %	
Frühgeborene			60-83	(98)
Reife Neugeborene			87-119	
Säuglinge				
bis 3. Monat			45-66	
3.-9. Monat			31-40	
9.-12. Monat			27-37	
Kleinkinder			28-34	
Schulkinder				
6-9 Jahre			28-35	
9-15 Jahre			26-43	
Erwachsene		1429	0-50	(107)
Ambulante Patienten	m	204	10-70	(106)
Stationäre Patienten	w	184	10-65	
Ambulante Patienten	w	206	10-60	
Stationäre Patienten	w	204	7-55	
Erwachsene	m	129	4-75	(54)
	w	163	2-37	

7. CK im Verlauf der Schwangerschaft

Die Problematik der bisher in der Literatur zu diesem Thema erschienenen Arbeiten liegt in der schwierigen Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Dies ist einmal darin begründet, daß die Untersucher verschiedene Bestimmungsmethoden verwenden und somit unterschiedliche Normwerte erhalten. Zum anderen sind die Angaben über die Auswahl der Untersuchungskollektive und die Auswertung der Ergebnisse unzureichend, was im Hinblick auf die Interpretation bedeutsam ist.

Benzie (8) legte seinen Untersuchungen 200 Serumproben zugrunde, die von Patientinnen in der 15. - 44. Schwangerschaftswoche gewonnen wurden. In seinen Ergebnissen stellte Benzie keine signifikanten CK-Aktivitätsunterschiede im Verlauf der Schwangerschaft fest (Tabelle 12). Der CK-Mittelwert von 200 Probandinnen lag bei 21,0 U/l, bei einem angenommenen Normalbereich von 1 - 40 U/l für nicht schwangere Frauen. Bei der Auswertung des Testkollektivs von 208 Patienten ergab sich folgende Differenzierung: Normale Schwangerschaften 157, Diabetes mellitus 10, Hypertonie 13, Hydramnion 3, intrauterines Mangelwachstum 4, Rh-Inkompatibilität 21 Patienten. Die Veröffentlichung läßt nicht erkennen, ob diese verschiedenen pathologischen Zustände mit einer CK-Erhöhung im Serum korreliert sind.

King (44) kam in seinen Ergebnissen zu der Auffassung, daß die CK-Aktivitäten im ersten Schwangerschaftsabschnitt (8. bis 20. SSW) signifikant niedriger liegen als die ermittelten Normalwerte für nicht schwangere Frauen. Die Ergebnisse wurden an 126 gesunden Schwangeren in verschiedenen Gestationsstadien erhoben. Die CK-Aktivitäten im Verlauf der 20. - 40. Schwangerschaftswoche differieren nicht signifikant von den Normalwerten nicht schwangerer Frauen. (Tabelle 13)

Tab. 12: CK-Aktivitäten während der Schwangerschaft nach Benzie (8)
Bestimmungsmethode: Rosalki
Normalbereich: 1 - 40 U/l

SSW	15	19	22	25	28	31	34	37	40	44
Mittelwert	26,2	21,9	12,5	21,4	15	20,0	19,7	20,9	22,0	24,1
Standardabweichung	21,6	40,8	9,0	13,6	8,9	8,9	10,9	9,1	11,5	13,1
Kollektiv	22	59	4	7	6	5	17	16	47	17

Tab. 13: CK-Aktivitäten während der Schwangerschaft nach King (44)
Bestimmungsmethode: Rosalki
Normalbereich: bis 40 U/l

SSW	8-12	13-20	21-30	31-40
Mittelwert	23,6	20,6	28,3	28,1
Standardabweichung	8,0	8,3	16,1	24,6
Kollektiv	35	33	27	31

Tab. 14: CK-Aktivitäten während der Schwangerschaft nach Emery (17)
Bestimmungsmethode: Tanzer und Gilvarg
Normalbereich: 0 - 1,5 U/l

SSW	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40
Mittelwert	0,71	0,69	0,49	0,68	0,65	0,51
Standardabweichung	0,38	0,21	0,57	0,62	0,51	0,36
Kollektiv	6	6	6	9	16	4

Eine genaue Betrachtung der Ergebnisse von Benzie und King zeigt, daß die Art der statistischen Auswertung offensichtlich nicht korrekt ist. Beide Autoren geben in ihren Veröffentlichungen keinen Hinweis darauf, ob die Werte normalverteilt sind; nur in diesem Falle wären die aufgeführten Ergebnisse durch den $\bar{x} \pm 2$ s-Bereich richtig beschrieben. Die untere Grenze des Normalbereichs, die sich aus $\bar{x} - 2$ s berechnet, ergibt jedoch bei Benzie für die 15., 19., 22., 25., 31., 34., 40. und 44. SSW sowie für den Bereich der 21. bis 30. SSW und 31. bis 40. SSW bei King einen negativen Wert. Es läßt sich daher erkennen, daß eine Normalverteilung der Meßwerte nicht vorgelegen hat. Da die Urwerte in der Arbeit von King und Benzie nicht angegeben sind, läßt sich aus den Angaben für Mittelwert und Standardabweichung nur schließen, daß die Streuung der Daten zu Beginn der Schwangerschaft kleiner ist als gegen Ende, d. h., daß die Obergrenze des sogenannten Normalbereichs gegen Ende der Schwangerschaft zunehmend ansteigt.

Emery (17) ermittelte an einem Kollektiv von nur 43 Patienten keine signifikanten Aktivitätsunterschiede im Verlauf der

Schwangerschaft. Mithin lagen seine Ergebnisse im Normalbereich von 0 - 1,5 U/l für nicht schwangere Probandinnen. Auch bei Emery (Tabelle 14) liegt eine Normalverteilung der Daten offensichtlich nicht vor (bzw. ist wegen der kleinen Fallzahlen nicht feststellbar), da für die 25.-29., 30.-34., 35.-39. und 40. Schwangerschaftswoche die Werte für $\bar{x}$ - 2 S negativ sind.

Konttinen (47) beobachtete für den Zeitraum der letzten Schwangerschaftswoche erhöhte CK-Aktivitäten. Seiner Arbeit liegen 30 Serumproben gesunder Schwangerer zugrunde, die einige Tage vor der Entbindung gewonnen wurden. 50 % seiner Probandinnen wiesen CK-Aktivitäten auf, die über der angegebenen Normgrenze von 4 U/l lagen, wobei er Werte bis 23 U/l beobachtete.

McNeely (55) ermittelte aus 25 Fällen einen CK-Mittelwert für das 3. Trimenon von 29 U/l. Bei 4 Patientinnen lagen die CK-Werte oberhalb des Normbereichs für nicht schwangere Frauen von 10 - 55 U/l (maximal 90 U/l). Gleichzeitig gelang es ihm in einem Fall, CK-BB-Aktivität im 3. Trimenon nachzuweisen.

8. CK unter der Geburt und im Wochenbett

Die Geburt des Kindes setzt neben einer erheblichen Erweiterung der weichen Geburtswege auch ein Höchstmaß an Geburtskräften voraus. Zumal die Expulsion des Kindes gegen die ihm entgegenwirkenden Widerstände erfolgt, benötigt dieser Vorgang erhebliche Kräfte. Diese Geburtskräfte haben ihr physiologisches Korrelat in der Wehentätigkeit des Uterus.

Die initiale Energiequelle wird durch den aktuellen ATP-Gehalt erbracht. Eine weitere Energiequelle ist der Creatinphosphatspeicher, aus dem nach der Lohmannschen Reaktion ATP nachgeliefert werden kann.

Wenn man berücksichtigt, daß der Uterus einer geburtsfähigen Frau 0,6 mol ATP und 1,2 mol Creatinphosphat pro Gramm Feuchtgewicht enthält und sich diese Werte im Verlauf der Schwangerschaft bis zum Geburtstermin verdoppeln (74), erkennt man die hohe Energiebereitstellung des Uterus zum Zeitpunkt der Geburt. Berücksichtigt man weiterhin, daß der Gesamtgehalt des schwangeren Uterus an CK signifikant über dem des nicht schwangeren liegt (47, 17), so kann man erwarten, daß unter der Geburt und im Wochenbett Aktivitätsveränderungen der Creatinkinase beobachtet werden können. Diese Aktivitätserhöhungen lassen sich dadurch erklären, daß es, bedingt durch die enormen physischen Anstrengungen der Gebärenden während der Preßwehen, im Verlauf der Geburt durch eine passagere Hypoxie sowohl der Skelett- wie auch der Uterusmuskulatur zu einer Eliminierung von CK ins Serum kommt.

Während der Wehen beobachteten McNeely, Laboda und Bayer einen Aktivitätsanstieg der CK. Der Mittelwert der gemessenen Werte überschreitet jedoch nicht die Obergrenze des Normbereichs für nicht schwangere Frauen (Tabelle 15). Konttinen fand jedoch bereits für die Wehenperiode CK-Aktivitäten, die im Mittel über dem Normbereich lagen (47); das ist möglicherweise durch die engen Normbereichsgrenzen von 0 - 4 U/l und die daraus resultierende verminderte Genauigkeit der Messungen zu erklären.

Tab. 15: CK-Aktivitäten (U/l) während der Wehen

Autor	CK-Mittelwert	kleinster/ größter Wert	Anzahl	Normalbereich
Konttinen (47)	10,3	0,7 / 23	30	0 - 4 U/l
McNeely (55)	45	10 / 90	25	10 - 55 U/l
Laboda (50)	47,9	20 / 220	92	10 - 80 U/l
Bayer (4)	35,7	10 / 165	37	50 U/l

Tab. 16: Isoenzymaktivitäten der CK unter der Geburt in U/l

Autor: Laboda (50) N = 92

	Mittelwert U/l	Standard-abweichung
MM	42,6	29,4
MB	2,1	1,5
BB	3,2	1,5
Gesamtaktivität	47,9	30,1

Autor: Bayer (4) N = 12

	Mittelwert U/l	Standard-abweichung
MM	31,9	5,2
MB	2,46	4,5
BB	1,2	2,4
Gesamtaktivität	35,7	12,1

Tab. 17: Mittelwerte für CK-Aktivitäten post partum

Autor	30min p.p.	7-9 h p.p.	5 Tage p.p.	6 Wo.p.p.	Normbereich
McNeely (55)	109 n= 26	132 n= 28	49 n= 28	35 n= 22	10 - 55 U/l

Tab. 18: Mittelwerte für CK-Aktivitäten post partum

Autor	Tage post partum							
	1	2	3	4	5	10	14	Normbereich
Konttinen (47)	9,31	7,47	5,47	6,96	3,43	3,43	2,13	0 - 4 U/l
	n = 10							

Isoenzymuntersuchungen haben ergeben, daß in der Geburtsperiode neben dem CK-MM-Isoenzym auch CK-MB und CK-BB-Aktivität nachweisbar ist (50, 55)(Tabelle 16). Als Quelle dieser Isoenzyme werden Plazenta (50) und Uterus (55) angenommen.

Übereinstimmende Ergebnisse ermittelten die Untersucher für das Verhalten der Creatinkinase post partum; alle fanden Aktivitätserhöhungen über den Normbereich hinaus (47, 17, 50, 55, 36, 3). Die höchsten Aktivitäten der Creatinkinase sind 7 bis 9 Stunden (55) oder 1 bis 2 Tage nach der Entbindung (47, 17, 36) zu erwarten (Tabellen 17, 18). Sechs Wochen nach der Entbindung (55, 44) oder auch schon früher (47) liegt die Aktivität der CK wieder im Normbereich für nicht schwangere Frauen. In 15 Fällen unmittelbar sowie in 8 Fällen einen Tag nach der Entbindung gelang es McNeely (55), CK-BB-Aktivitäten im Serum elektrophoretisch nachzuweisen, deren Ursache er in der Verletzung des Uterus während der Geburt sah.

Auch Bayer und Gabl (4) können neben den Isoenzymen MM und MB Aktivitäten des Isoenzyms BB nachweisen. Eine überzeugende Erklärung für das Auftreten des MB-Isoenzyms können sie nicht geben.

Einige Autoren sehen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der CK-Aktivitätserhöhung während und nach der Geburt und einer verstärkten Muskelarbeit des Uterus (55, 4), wobei eine erhöhte Zellpermeabilität des Uterusmuskels (47) für den Austritt der CK ins Plasma verantwortlich sein soll.

9. CK bei Gestose und Eklampsie

Die schwangerschaftsspezifische Erkrankung der Gestose ist eine systemische Erkrankung, die Einfluß auf Leber, ZNS, Herz und Niere hat. Generell kann man die Gestose als Ausdruck einer mangelnden Adaptation des mütterlichen Organismus an

die veränderten Bedingungen der Schwangerschaft ansehen. Eine internationale Übereinkunft über Definitionen und Schweregrade bei der Gestose besteht bisher nicht. Eine vorläufige Nomenklatur der Universitäts-Frauenklinik Bonn ergibt folgende Einteilung:

I. Leichte Gestose
II. Mittelschwere Gestose
III. Schwere Gestose
IV. Drohende Eklampsie (Präeklampsie im engeren Sinn)
V. Eklampsie

Morrison (63) ermittelte in 19 Fällen von Präeklampsie und in 21 Fällen von Eklampsie zum Zeitpunkt der Wehen deutlich erhöhte CK-Aktivitäten im Serum. Mit einem CK-Mittelwert von 43 U/l bei Präeklampsie und 123 U/l bei Eklampsie wurden Werte errechnet, die deutlich über dem Normalbereich von 5-30 U/l für gesunde nicht schwangere Frauen liegen. Morrison diskutiert für die Aktivitätserhöhungen eine Anoxie des Uterusmuskels mit anschließender verminderter uteriner Durchblutung sowie Skelettmuskelverletzungen während des Krampfanfalls, die zu CK-Freisetzungen ins Serum führen. Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen von Sammour (91) überein, der im Stadium der Präeklampsie im Serum, in der Nabelschnur und in der Plazenta CK-Aktivitätserhöhungen ermittelte (Tabelle 19). Für den CK-Aktivitätsanstieg in Serum und Nabelschnur können Plazentainfarkte und Gewebenekrosen verantwortlich sein (91).

Laboda (50) fand bei 6 Patienten mit Zeichen der Präeklampsie einen CK-Mittelwert von 44,6 U/l mit einer Isoenyzmverteilung von CK-MM 39,4 U/l, CK-MB 1,9 U/l und CK-BB 3,4 U/l. Diese Werte unterscheiden sich nicht wesentlich von den Aktivitäten bei gesunden Schwangeren, die eine normale Geburt hatten.

Tab. 19: CK-Aktivitäten (U/l) in mütterlichem und Nabelschnurserum bei Präeklampsie (91)

	mütterliches Serum		Nabelschnurserum	
	normale Schwangerschaft	Präeklampsie	normale Schwangerschaft	Präeklampsie
Anzahl	10	10	10	10
Normalbereich	35-50		50-87	
Mittelwert	42,3	79,5	80,2	123,1
Standardabweichung	5,1	6,6	12,2	6,0

10. CK in der Amnionflüssigkeit

Die Fruchtwasserproduktion nimmt bis zur 38. Schwangerschaftswoche stetig zu; das gebildete Fruchtwasser ist teils fetaler, teils mütterlicher Herkunft. Fruchtwasseruntersuchungen bei Verdacht auf intrauterinen Fruchttod, bei Vorliegen eines Morbus hämolyticus fetalis, zur Beurteilung der fetalen Reife und des Kerngeschlechts sowie zur Bestimmung der Lungenreife sind fester Bestandteil der Perinatalogie geworden. Enzymaktivitätsbestimmungen im Fruchtwasser haben bisher in der Perinatalogie keine Verwendung gefunden.

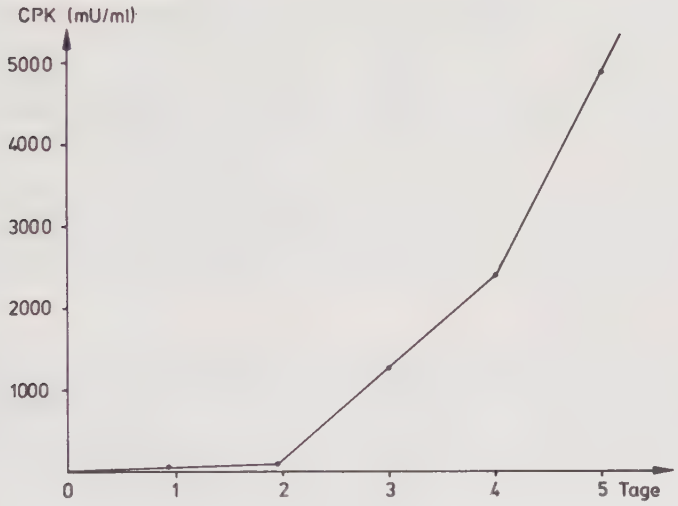
Über den Aktivitätsgehalt der Creatinkinase im Fruchtwasser liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Benzie (8) ermittelte in 201 Fällen einen CK-Mittelwert von 0,4 U/l (Tabelle 20);

in der 22., 25., 31. und 44. Schwangerschaftswoche konnte er im Fruchtwasser keine CK-Aktivität nachweisen. Kerenyi (41) ermittelte aus 145 normalen Schwangerschaften einen CK-Normbereich im Fruchtwasser von 0 - 30 U/l mit einem Mittelwert von 7,5 U/l. Weiterhin ermittelte Kerenyi in 17 Fällen von intrauterinem Fruchttod CK-Aktivitätserhöhungen im Bereich von 260 - 10.000 U/l. In allen Fällen zeigte die CK erst ab dem 3. Tag nach dem Tod der Frucht einen steilen Aktivitätsanstieg (Abbildung 5). Gleichzeitige Bestimmungen der CK im Serum ließen einen Aktivitätsanstieg vermissen, was die Vermutung nahelegt, daß die fetale Plazenta-Membran für die CK nicht permeabel ist (41). Abbildung (5) zeigt, daß die Höhe der Enzymaktivität möglicherweise in Korrelation zur vergangenen Zeit post mortem des Fetus steht.

Tab. 20: Creatinkinase-Aktivität (U/l) im Fruchtwasser während der Schwangerschaft (8)

Schwangerschaftswoche	15	19	22	25	28	31	34	37	40	44
Mittelwert in U/l	0,4	0,3	0,0	0,0	0,5	0,0	0,3	1,6	0,3	0,0
Kollektiv	25	59	4	8	10	5	15	19	49	17

Abb. 5: Creatinkinase-Aktivität (U/l) im Fruchtwasser nach intrauterinem Fruchttod (41)



11. CK bei maligner Hyperthermie im Verlauf der Schwangerschaft

Die maligne Hyperthermie (Hyperpyrexie) ist eine seltene, aber überaus gefährliche Narkosekomplikation, deren Häufigkeit mit 1:15.000 angegeben wird. Sie ist charakterisiert durch das akut auftretende Fieber und die durch Muskelrelaxantien nicht zu durchbrechende Muskelrigidität. Die biochemischen Vorgänge der malignen Hyperthermie sind noch nicht vollständig erforscht, obschon eine Beziehung zum Muskelstoffwechsel zu bestehen scheint (32, 108). Anlageträger dieser autosomal dominant vererbbaren Krankheit weisen CK-Aktivitätserhöhungen bis zum 20-fachen der Norm auf (94).

Über den Einfluß der Schwangerschaft auf das Verhalten der Creatinkinase bei potentiellen Anlageträgern ist bisher wenig berichtet worden. Isherwood (36) ermittelte CK-Aktivitäten im Verlauf der zweiten und dritten Schwangerschaft einer Patientin, deren Schwester an maligner Hyperthermie gestorben war, und die somit als potentielle Anlageträgerin zu betrachten ist. Die Ergebnisse der Tabelle (21) zeigen, daß die CK-Aktivitäten in beiden Schwangerschaften signifikant über den Normalwerten von nicht schwangeren Frauen liegen. Diese insgesamt höheren CK-Werte während der dritten Schwangerschaft sind durch den Wechsel der Reagenzien bei Beibehaltung des gleichen Bestimmungsprinzips (Oliver) sowie durch eine gesteigerte Wehentätigkeit bedingt.

Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, daß CK-Aktivitätserhöhungen über 110 U/l im ersten Trimenon oder zu Beginn der Wehen möglicherweise einen Hinweis auf eine bestehende Disposition zur malignen Hyperthermie darstellen und deshalb Inhalationsnarkotika nicht zur Anwendung kommen sollten.

Tab. 21: CK-Aktivitäten (U/l) im Verlauf der Schwangerschaft bei einer potentiellen Anlageträgerin der malignen Hyperthermie

2. Schwangerschaft

CK-Aktivitäten in U/l (Normalbereich: 0 - 86 U/l)

Zeitpunkt	1. Trimenon	38. SSW	direkt post partum	8 Tage post partum
CK	143	755	656	403

3. Schwangerschaft

CK-Aktivitäten in U/l (Normalbereich: 0 - 136 U/l)

Zeitpunkt	30.SSW	31.SSW	37.SSW	12^h ante partum	5^h ante partum	90min ante partum	9^h post partum	3 Tage post p.
CK	890	850	1300	1740	1055	1540	1420	870

12. CK im Nabelschnurblut

Über den Aktivitätsgehalt der Plazenta liegen verschiedene Ergebnisse vor, die in Tabelle (22) zusammengestellt sind. Sammour (91) ermittelte einen CK-Gehalt von 125 bis 140 U/g Frischgewicht, während Laboda (50) mit 250 U/g Frischgewicht nahezu den doppelten Wert errechnete. Wie Tabelle (22) zeigt, unterscheiden sich die Ergebnisse sowohl in der Gesamtaktivität wie auch in der Isoenzymzusammensetzung. Für letzteres können methodische Gründe eine Rolle spielen. Laboda erhielt bei der Trennung der Isoenzyme mit DEAE-Zellulose bessere Ergebnisse als bei der Verwendung von DEAE-Sephadex.

Generell ist die Aktivität der Creatinkinase im Nabelschnurblut deutlich höher als im mütterlichen Serum (91, 4, 89) (Tabelle 23). Bayer (4) ermittelte für die Gesamt-Creatinkinase im Nabelschnurblut eine 1,8 mal höhere Aktivität als im mütterlichen Serum. 78 % seiner Werte lagen über der für Erwachsene geltenden oberen Normgrenze von 50 U/l. Eine Auftrennung des Serums mittels Elektrophorese ergab eine Isoenzymzusammensetzung von MM = 72 %, MB = 11 % und BB = 17 %. Die hohen Werte der Gesamt-Creatinkinase sowie das Vorhandensein der Isoenzyme im Nabelschnurblut werden erklärt durch die Traumatisierung der Plazenta und des kindlichen Gewebes während der Geburt (4). Dies hat seine Begründung in dem überwiegenden CK-BB-Anteil der Plazenta sowie dem wesentlich höheren Gehalt an CK-MB und CK-BB des fetalen Muskelgewebes. Untersuchungen von Moss und Butterworth (64) zeigen, daß CK-BB die primitivste Isoenzymform ist und als erste im fetalen Muskel nachgewiesen werden kann; erst im Zuge der fetalen Reifung kommt es zur Fähigkeit der Synthese von M-Ketten der Creatinkinase und zum Auftreten des MB- und MM-Isoenzyms.

Tab. 22: CK-Aktivitäten (U/g Frischgewicht) und Isoenzymverteilung in der Plazenta

Autor	Gesamtaktivität	MM %	MB %	BB %	n
Tsung (112)	1,7 - 2,8	15-48	6-22	46-63	2
Laboda (50)	250,80	19	1	80	10
Sammour (91)	132,50	-	-	-	10

Tab. 23: CK-Aktivitäten (U/l) im Nabelschnurserum

Autor	Mittelwert	n	Normbereich für Erwachsene
Sammour (91)	80,2	10	35 - 50
Sabater (89)	32,8	52	0 - 12
Bayer (4)	65,8	37	< 50

13. Statistische Methoden zur Berechnung von Normalbereichen

In der klinischen Medizin ist der Übergang von Gesundheit zur Krankheit fließend, so daß man annehmen kann, daß eine absolute Gesundheit nicht existiert. Aus diesem Grunde wird auch vorgeschlagen, den Begriff des "Normalwertes" durch "Referenzwert" zu ersetzen. Referenzwerte sich danach Werte mit einer bestimmten Größe, die bei Individuen mit definiertem Gesundheitszustand erhalten wurden.

Die Ermittlung von Normalbereichen ist ein zentrales Problem, das sich in der Klinischen Chemie immer wieder stellt. Ein standardisiertes und allgemein akzeptiertes Vorgehen dafür existiert nicht.

Meßwerte, die kontinuierliche Zufallsvariable sind, sind durch zwei Angaben gekennzeichnet:

1) Durch die möglichen Werte, die vorkommen können (Wertebereich)
2) Durch die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Wert in einem bestimmten Intervall liegt.

Diese beiden Angaben liefert die Verteilungsfunktion der Zufallsvariablen. Eine spezielle Verteilungsfunktion ist die Normalverteilung, die sich im Idealfall graphisch als Gauß'sche Kurve darstellt. In diesem Falle kann der Normalbereich als Mittelwert $\pm$ 2 Standardabweichungen definiert werden.

Es hat sich aber inzwischen erwiesen, daß biologische Größen in den wenigsten Fällen in dieser Weise verteilt sind. Viel häufiger findet sich eine sogenannte schiefe Verteilung, d. h., die Werte sind nicht symmetrisch um einen Mittelwert verteilt. In solchen Fällen liegt vielfach eine "log-normale" Verteilung vor; dies bedeutet, daß die Logarithmen der Meßdaten normalverteilt sind.

Zur Prüfung auf "Gauß-Normalverteilung" oder "log-Normalverteilung" werden die Summenhäufigkeiten der Ausgangswerte in ein Wahrscheinlichkeitspapier mit linearer oder logarithmischer Teilung der Abszisse eingetragen. Bei Vorliegen einer Normal- bzw. log-Normalverteilung liegen die Summenhäufigkeitspunkte näherungsweise auf einer Geraden.

Zur Angabe des Normalbereichs werden bei Vorliegen einer log-Normalverteilung der Median ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (2 s) der logarithmierten Daten errechnet und der Normalbereich mit $\bar{x} \pm 2\,s$ angegeben. Es kommt jedoch häufig vor, daß bei kleiner Stichprobenzahl die Verteilungslage der Daten schwer zu erkennen ist. Man bedient sich in diesen Fällen einer Auswertung, die von der Verteilung der Daten unabhängig ist. Die bekannteste verteilungsfreie Auswertung stellt die Berechnung der Normalbereiche nach der sogenannten Perzentilmethode dar. Ein Perzentil ist ein Wert, der die Gesamthäufigkeit = 100 % in zwei Teilhäufigkeiten aufteilt. Die 5er Perzentile ist demnach der Wert, unter dem 5 % und über dem 95 % aller Werte liegen.

Die Ermittlung des Normalbereiches nach der Perzentilmethode soll anhand eines Beispiels beschrieben werden: Man ordnet zunächst die N-Einzelergebnisse in aufsteigender Aktivität auf einer Skala an. Zur Bestimmung des Pten Perzentils aus einer Menge von N Messungen errechnet man dann P % von N + 1.

Beispiel: Das 5er und 95er Perzentil für die CK-Aktivitäten in der 37. bis 40. Schwangerschaftswoche im Gesamtkollektiv errechnet sich bei einer Stichprobenzahl von N = 64 wie folgt:

$P\ 5\ \% = (N + 1) \times 5 / 100 = (64 + 1) \times 5 / 100 = 3{,}25$

$P\ 95\ \% = (N + 1) \times 95 / 100 = (64 + 1) \times 95 / 100 = 61{,}75$

Das bedeutet, daß der dritte Wert auf der Skala dem 5er Perzentil, der 62. Wert dem 95er Perzentil entspricht. In unserem Fall entspricht der dritte Wert 6 U/l und der 62. Wert 36 U/l.

Somit ist der Normalbereich für die CK in der 37. bis 40. Schwangerschaftswoche, in dem 90 % der zu erwartenden Werte liegen, von 6 bis 36 U/l definiert.

14. Eigene Ergebnisse

14.1. CK während der Schwangerschaft

Probandinnen und Methodik

Als Probandinnen dienten 145 Schwangere aus der Ambulanz der Universitäts-Frauenklinik Bonn. Ihnen wurde, beginnend mit der 9. Schwangerschaftswoche in Abständen von 4 Wochen Blut entnommen, so daß 377 Serumproben analysiert werden konnten. Ein großer Stellenwert zur Definition des Normalkollektivs wird verschiedenen Einflußfaktoren beigemessen, die die Höhe eines methodisch fehlerfrei ermittelten Meßwertes mitbestimmen. Von daher ist es unerläßlich, anamnestische, klinische und klinisch-chemische Daten in einem Erhebungsbogen (Abbildung 6, 7) festzuhalten, um anhand dieser Daten das Normalkollektiv zu eruieren.

Anhand dieser Erhebungsbogen erfolgte somit eine Einteilung des Gesamtkollektivs in 4 verschiedene Teilkollektive:

1. Normalkollektiv
2. Kollektiv mit fraglicher Pathologie außer Leberpathologie
3. Kollektiv mit Leberpathologie
4. Kollektiv mit fraglicher Anamnese und normalen Ergebnissen.

Auf diese Weise wurden 377 Werte des Gesamtkollektivs und 167 Werte des Normalkollektivs zur Ermittlung des Normalbereiches ausgewählt.

Abb. 6: Erhebungsbogen für anamnestische Daten

Name: _____ Lfd. Nr.: _____

Vorname: _____ Amb. Nr.: _____

Geb.Dat.: _____ Dat. der Blutabnahme: _____

letzte Regel: _____ Anzahl der Schwangerschaften: ___

ET: _____ Größe: _____ cm

SSW: _____ Gewicht: _____ Kg

vor der Schwangerschaft: ____ Kg

normaler Schwangerschaftsverlauf: ja __ nein __

Ödeme: _____ Blutdruck: _____ Proteinurie: _____

_____

_____

Berufstätigkeit während der Schwangerschaft: ja __ nein __

_____

Erkrankungen in den letzten 3 Jahren:

Leber u. Galle: _____ Diabetes: _____ Herz: _____

andere Erkrankungen: _____

Raucher: nein __ unter 10 Zig./Tag __ über 10 Zig./Tag ___

Alkoholkonsum: allgemein: _____

gestern: _____

Drogenkonsum: _____

Medikamente: Eisenpräparate : _____

Vitaminpräparate : _____

Schmerzmittel : _____

Schlafmittel : _____

Abführmittel : _____

andere Medikamente : _____

Verletzungen / Prellungen: _____

Insektenstiche: _____ Injektionen: _____

Abb. 7: Erhebungsbogen für klinisch-chemische Daten

Urinstatus: pH _____ Glucose _____ Eiweiß _____
Blut _____

Blutbild: Hämoglobin _____ g/100 ml Vollblut
Hämatokrit _____ %
Erythrozyten _____ Mill/µl Vollblut
Leukozyten _____ pro µl Vollblut

Enzyme: _____		Protein: _____	g/100 ml
GOT _____	U/l	Elektrophorese: ____	
GPT _____	U/l	Albumin _____	rel %
LDH _____	U/l	α_1 Globulin _____	rel %
GLDH _____	U/l	α_2 Globulin _____	rel %
AP _____	U/l	β Globulin _____	rel %
LAP _____	U/l	γ Globulin _____	rel %
γGT _____	U/l	Bilirubin _____	mg/100 ml
CHE _____	U/l	Kreatinin _____	mg/100 ml
		Harnsäure _____	mg/100 ml
CK _____	U/l	Eisen _____	µmol/l
		HPL _____	µg/ml

Die Bestimmung der Enzymaktivitäten der Creatinkinase erfolgte nach der Standardmethode zur Bestimmung der Aktivität der CK mit Glutathion als Aktivator (18).

Bestimmungsansatz:
Wellenlänge: Hg 365 nm
Meßtermperatur: 25° C
Testvolumen: 2,72 ml
Serum: 0,10 ml
Glasküvette: 1 cm Schichtdicke

Messung gegen Luft:

Reagenzien:

Lsg. 1: 0,1 M Triäthanolamin-Puffer, pH = 7,0
20 mM Glucose
10 mM Mg-Acetat
1 mM ADP
10 mM AMP
0,6 mM NADP
35 mM Creatinphosphat

Lsg. 2: Hexokinase = 1,2 U/ml
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase = 1,2 U/ml

Lsg. 3: 9 mM Glutathion

Durchführung:

In ein Reagenzglas oder eine Küvette wird pipettiert:

1. Puffersubstratlösung	2,50 ml
2. Enzymlösung	0,02 ml
3. Aktivatorlösung	0,10 ml
4. Serum	0,10 ml

Nach Mischung und vor Inkubation bei 25° C im Wasserbad über 5 min wird die Anfangsextinktion abgelesen und gleichzeitig die Stoppuhr gestartet. Nach 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten wird die Ablesung wiederholt. Der Mittelwert der Extinktionsdifferenzen wird in die Berechnung eingesetzt.
Volumenaktivität (U/l) = 8242 x ΔE/min

Qualitätskontrolle:

Präzision und Richtigkeit der Bestimmungen wurden mit Hilfe verschiedener Kontrollseren überwacht. Die Präzision von Tag zu Tag ergibt sich bei einer Aktivität des Kontrollserums (Normosic) von 25 U/l als V % = 3,7 % und bei einer Aktivität von 97 U/l (Precinorm) als V % = 12,7 %.

Die Abweichungen vom Sollwert lagen unter 5 %.

14.1.1. Ergebnisse

a) Untransformierte Daten

Alle Meßdaten wurden jeweils für 4 Schwangerschaftswochen zusammengefaßt und in erster Betrachtung als Mittelwert, kleinster und größter Wert geordnet (Tabelle 24). Die schon eingangs erwähnte Unterteilung des Gesamtkollektivs anhand klinischer, klinisch-chemischer und anamnestischer Parameter führte zu den aus Tabelle (24) ersichtlichen Ergebnissen.

Tab. 24: CK-Aktivitäten (U/l) (Mittelwert und Wertebereich) für das Gesamtkollektiv und die einzelnen Teilkollektive

1. Gesamtkollektiv n = 377

SSW	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40
N	16	32	42	52	55	53	63	64
Mittelwert	13,43	12,40	13,73	12,76	12,60	14,39	14,14	16,21
kleinster Wert	8	8	5	5	4	2	5	5
größter Wert	27	22	22	26	34	32	34	51

2. Normalkollektiv n = 165

SSW	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40
N	7	13	18	21	24	27	29	26
Mittelwert	12,42	13,46	13,55	12,33	12,29	14,03	14,82	15,00
kleinster Wert	8	8	9	5	6	6	6	5
größter Wert	15	22	22	18	21	32	28	36

3. Fragliche Pathologie außer Leberpathologie n = 60

SSW	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40
N	3	9	6	12	8	9	7	6
Mittelwert	11,66	11,11	16,16	13,16	14,62	14,22	15,00	18,16
kleinster Wert	9	8	13	10	9	8	10	13
größter Wert	13	13	22	18	24	28	23	27

4. Fragliche Anamnese mit normalen Ergebnissen n = 95

SSW	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40
N	5	6	11	9	16	12	16	20
Mittelwert	16,00	11,50	12,18	12,00	11,87	15,00	13,12	13,80
kleinster Wert	10	9	5	5	4	2	5	6
größter Wert	27	14	22	21	23	31	34	23

5. Leberpathologie n = 57

SSW	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40
N	1	4	7	10	7	5	11	12
Mittelwert	15,00	13,25	14,57	13,90	11,85	15,20	13,27	21,91
kleinster Wert	15	11	8	9	8	9	7	9
größter Wert	15	18	22	26	11	21	22	51

Eine vergleichende Betrachtung von Mittelwert und Wertebereich im Gesamtkollektiv und in den 4 Teilkollektiven läßt keine größeren Unterschiede erkennen.

Die weitere Auswertung erfolgte deshalb mit den Daten des Gesamtkollektivs und des Normalkollektivs; die Werte wurden zu je 2 Schwangerschaftswochen zusammengefaßt.

b) Transformierte Daten

Tab. 25: Median und 2s-Bereich der logarithmierten CK-Aktivitäten

Gesamtkollektiv n = 337					Normalkollektiv n = 165				
SSW	Median	+ 2s	- 2s	n	SSW	Median	+ 2s	- 2s	n
9-10	13,67	17,46	10,71	4	9-10	12,96	16,12	10,42	2
11-12	12,73	23,35	6,94	12	11-12	11,93	19,43	7,33	5
13-14	12,20	20,16	7,38	19	13-14	14,15	23,40	5,56	9
15-16	11,92	17,90	7,94	13	15-16	10,82	16,57	7,07	4
17-18	13,23	29,07	6,02	20	17-18	12,03	24,25	5,97	8
19-20	12,93	25,40	6,59	22	19-20	13,69	24,28	7,72	10
21-22	11,66	24,56	5,54	26	21-22	11,21	24,42	5,14	10
23-24	11,86	26,28	5,35	26	23-24	11,59	30,25	4,44	11
25-26	11,62	20,47	6,60	29	25-26	11,18	20,62	6,06	13
27-28	12,13	25,16	5,85	26	27-28	12,60	22,12	7,18	11
29-30	12,00	33,02	4,36	25	29-30	12,68	22,94	7,01	10
31-32	13,87	35,85	5,37	28	31-32	12,88	35,66	4,65	17
33-34	12,91	26,54	6,28	35	33-34	15,74	27,59	8,98	12
35-36	13,57	30,75	5,98	28	35-36	12,99	26,85	6,28	17
37-38	13,66	33,82	5,52	31	37-38	14,00	39,50	4,96	15
39-40	15,24	41,62	5,58	33	39-40	12,48	32,27	4,82	11

Es ist offensichtlich, daß eine Gaußsche Normalverteilung der untransformierten Daten nicht vorliegen kann. Aus diesem Grund erfolgte eine Prüfung der Daten des Gesamt- und Normalkollektivs auf log-Normalverteilung im Wahrscheinlichkeitspapier. Zu diesem Zweck wurden für die beiden Kollektive die Summenhäufigkeiten für jeweils 4 Schwangerschaftswochen errechnet und in ein Wahrscheinlichkeitspapier mit logarithmischer Abszisse eingetragen. Hierbei zeigte sich, daß die Daten annähernd log-normal verteilt sind, so daß zur Erstellung der Normalbereiche die Angabe von Median $\pm$ 2 Standardabweichungen als sinnvoll erschien.

Die logarithmierten Daten sind in Tabelle (25) zusammengefaßt und in Abbildung (8) und (9) graphisch dargestellt. Die Abbildungen (8) und (9) zeigen für das Gesamtkollektiv (n = 377) und das Normalkollektiv (n = 165) Median mit den 2s-Bereichen sowie die entsprechenden Ausgleichskurven. Die Ausgleichskurven wurden ermittelt unter der Annahme eines stetigen Kurvenzuges durch die ermittelten Kurvenpunkte.

Abb. 8: Graphische Darstellung der logarithmierten Daten des Gesamtkollektivs (n = 377)

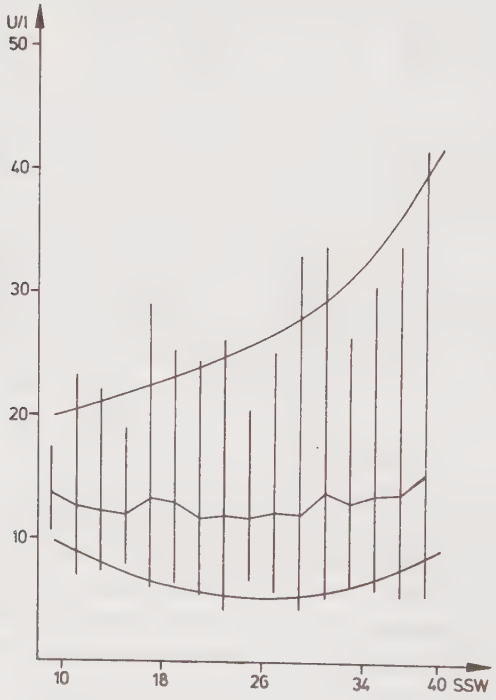
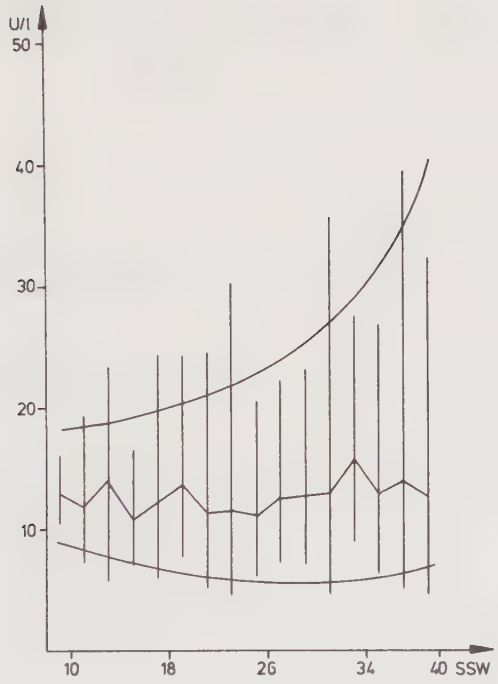


Abb. 9: Graphische Darstellung der logarithmierten Daten des Normalkollektivs (n = 165)



c) Berechnung nach der Percentilmethode

Als zweite Methode zur Erstellung des Normalbereichs wurden die 5er und 95er Percentile der zu je 4 Schwangerschaftswochen zusammengefaßten Daten berechnet. Die 5er Percentile als untere Grenze des Normalbereichs wurde als

$$P\ 5\% = 5 \times (n+1) / 100,$$

die 95er Percentile als obere Grenze des Normalbereichs als

$$P\ 95\% = 95 \times (n+1) / 100$$

berechnet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle (26) zusammengefaßt und in Abbildung (10) und (11) graphisch dargestellt.

Tab. 26:

1. Gesamtkollektiv n = 377

SSW	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40
P 5% U/l	8	8	6	6	6	6	7	6
P 95% U/l	27	18	22	19	21	28	23	36
n	16	32	42	52	55	53	63	64

2. Normalkollektiv n = 165

SSW	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40
P 5% U/l	8	8	9	5	6	6	6	5
P 95% U/l	15	22	22	18	21	32	28	36
n	7	13	18	21	24	27	29	26

Die Abbildungen (10 und (11) zeigen für das Gesamtkollektiv (n = 377) und das Normalkollektiv (n = 165) die 5er und 95er Percentile mit den entsprechenden Ausgleichskurven.

Abb. 10: Graphische Darstellung der 5er und 95er Percentile mit Ausgleichskurven des Gesamtkollektivs (n = 377)

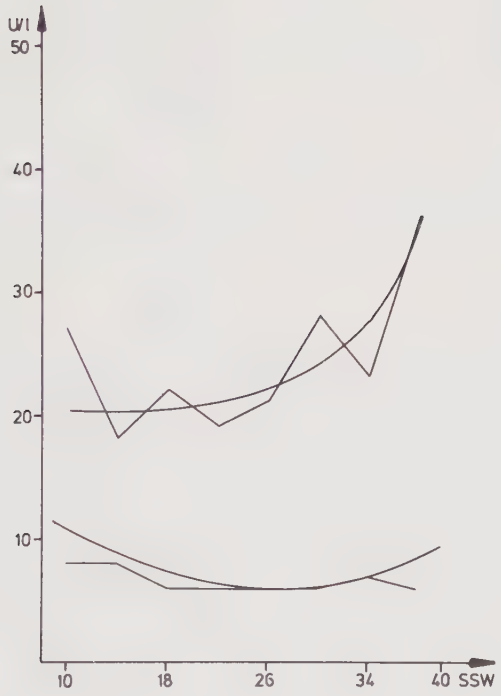
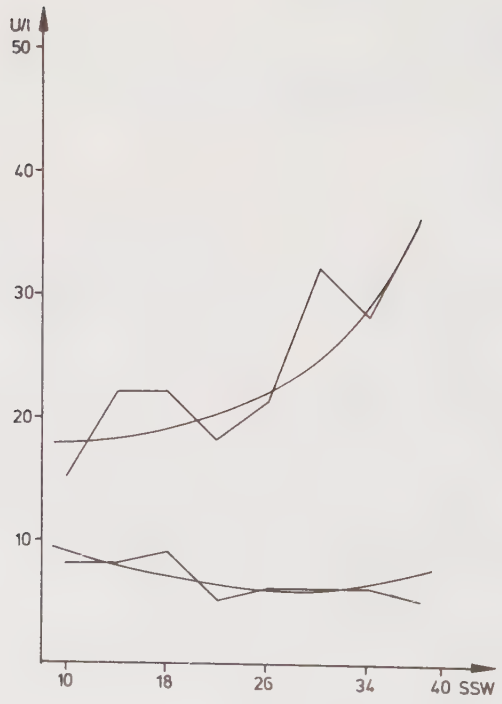


Abb. 11: Graphische Darstellung der 5er und 95er Percentile mit Ausgleichskurven des Normalkollektivs (n = 165)



d) Auswertung der Ausgleichskurven

Zunächst seien die Ausgleichskurven unter der Fragestellung miteinander verglichen, ob die Art der Berechnung von Ober- und Untergrenze des Normalbereichs einen Einfluß auf das Ergebnis hat.

Die Ausgleichskurven zeigen in der Angabe der Untergrenze ($\bar{x}$ - 2s, 5er Percentile) keine Unterschiede (Abbildung 12, 13, 14, 15). Auch zeigt sich bei Betrachtung des Medians (Abbildung 12) ein fast identischer Kurvenverlauf. Lediglich in der Angabe der Obergrenze (+ 2s, 95er Percentile) finden sich geringe Unterschiede (Abbildung 12, 14).

Während der Unterschied bei der Obergrenze im Normalkollektiv maximal 2 U/l aufweist (Abbildung 15), liegt der Unterschied im Gesamtkollektiv bei etwa 6 U/l im Bereich der 30. SSW (Abbildung 14).

Vergleicht man die Kurven des Normalkollektivs und des Gesamtkollektivs miteinander, so zeigen sich folgende Ergebnisse (Abbildung 12,13): Die Ausgleichskurve der 95er Percentile im Normalkollektiv läuft etwas steiler als beim Gesamtkollektiv (Abbildung 13). Die Unterschiede im Gesamtkollektiv und Normalkollektiv sind jedoch von der 24. bis 40. SSW nicht größer als 1 U/l (Abbildung 13). Zu Beginn der SSW liegt die Obergrenze im Gesamtkollektiv mit 2 U/l höher (Abbildung 13) als im Normalkollektiv, während gegen Ende der Schwangerschaft ein fast paralleler Kurvenverlauf vorliegt.

Etwas größere Unterschiede ergeben sich bei Vergleich der + 2s-Ausgleichskurven (Abbildung 12). Hier liegt die $\bar{x}$ + 2s - Kurve des Gesamtkollektivs oberhalb des Normalkollektivs. Die größten Unterschiede ergeben sich von der 18. bis 28. SSW, sie betragen maximal 3 U/l. Ab der 34. SSW nähern sich die Kurven an.

Der Verlauf des Medians von Gesamt- und Normalkollektiv zeigt keinen Unterschied (Abbildung 12).

Abb. 12: Darstellung der 2s-Ausgleichskurven und Medianausgleichskurven für n = 377 ——— und n = 165 ------.

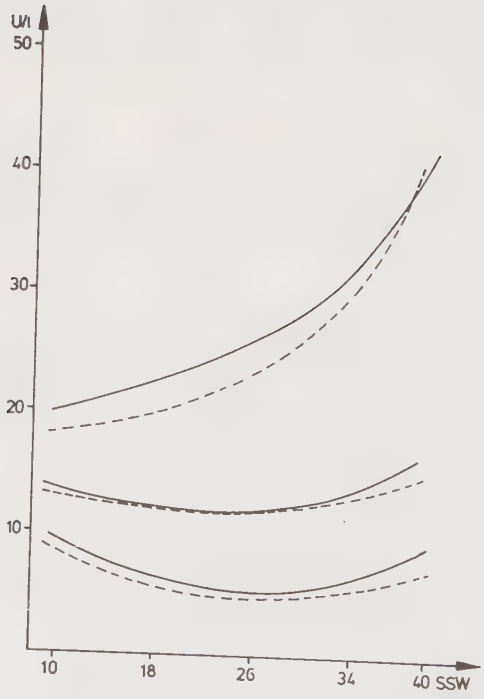


Abb. 13: Darstellung der Percentilausgleichskurven für n = 377 ——— und n = 165 -----.

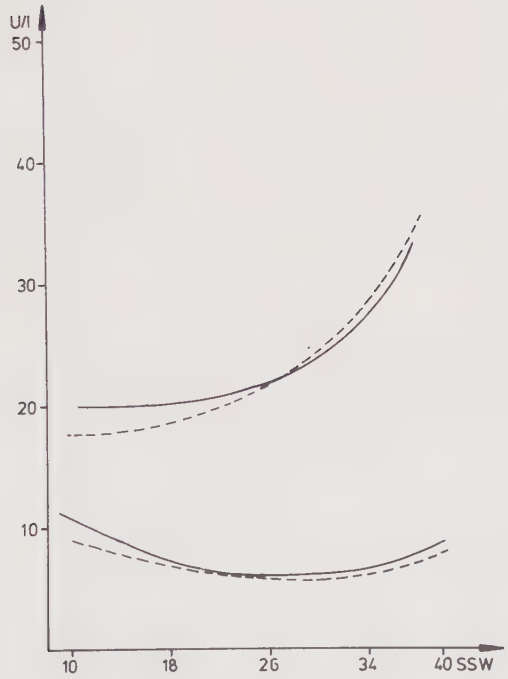


Abb. 14: Darstellung der Percentilausgleichskurven -------
und 2s-Ausgleichskurven ——— für n = 377.

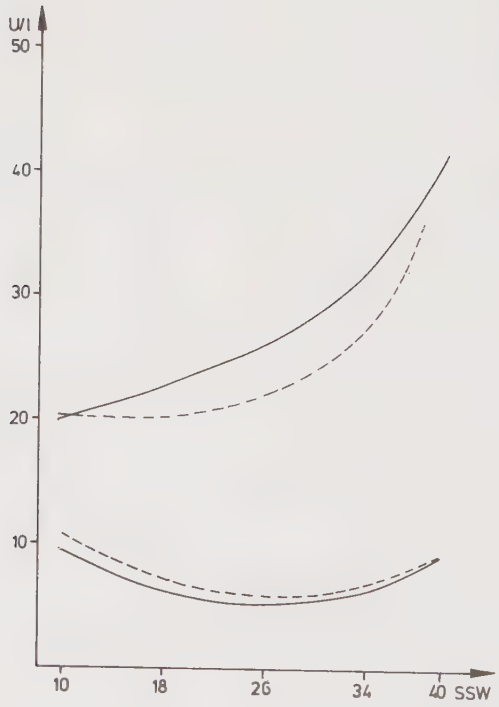
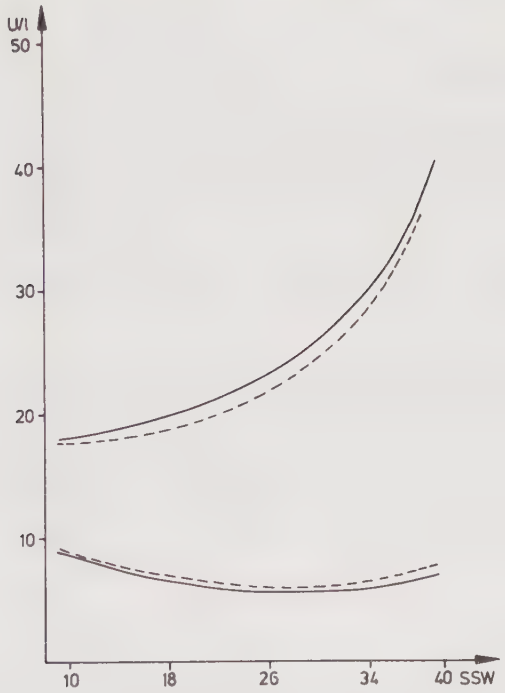


Abb. 15: Darstellung der Percentilausgleichskurven -------
und 2s-Ausgleichskurven ———— für n = 165.



14.2. CK unter der Geburt

Die Bestimmung der CK-Aktivität unter der Geburt erfolgte an 22 Probandinnen der Universitäts-Frauenklinik Bonn mit normalem Geburtsverlauf. Ihnen wurde zu definierten Zeitpunkten während der Eröffnungsperiode (Beginn der regulären Wehen oder des Blasensprungs), der Austreibungsperiode (Muttermund vollständig) und während der Nachgeburtsperiode (Geburt der Plazenta) Blut abgenommen.

14.2.1. Ergebnisse

In Tabelle (27) sind die Ergebnisse von 22 normalen Geburten mit einer mittleren Geburtsdauer von 5 1/2 Stunden zusammengestellt. Um zu vergleichbaren Ergebnissen zu kommen, wurden nur die Werte von Mehrgebärenden mit einer Geburtsdauer von 4 1/2 bis 6 Stunden (Mittelwert 5 1/2 Stunden) in die Auswertung einbezogen.

Tab. 27: CK-Aktivität unter der Geburt n = 22
Mittlere Geburtsdauer 5 1/2 Stunden

	Eröffnungs-periode	Austreibungs-periode	Nachgeburts-periode
Mittel-wert U/l	18	21	32
kleinster Wert U/l	9	11	19
größter Wert U/l	37	40	53

Die gemessenen Werte waren weder "Gauß-verteilt" noch logarithmisch normalverteilt. Aus statistischen Gründen wurde daher auf die Berechnung eines Normalbereiches verzichtet und lediglich Mittelwert sowie größter und kleinster Wert (Range) angegeben.

Es zeigte sich, daß ein Anstieg des CK-Mittelwertes von der Eröffnungsperiode über die Austreibungsperiode bis zur Nachgeburtsperiode zu beobachten ist. Ebenso konnte ein Anstieg des kleinsten und größten Wertes (Range) beobachtet werden. Der CK-Mittelwert inmittelbar post partum lag bei 32 U/l.

14.3. Die Creatinkinase post partum und post sectionem

Die CK-Gesamt-Aktivität sowie die CK-B-Aktivität wurden bei 22 Patientinnen post partum und bei 34 Patientinnen post sectionem verfolgt. Die Bestimmung der CK-Aktivität erfolgte nach der Standardmethode, die der CK-B-Aktivität durch Immuninhibition. Allen Probandinnen wurde zu definierten Zeitpunkten nach der Geburt (1, 4, 6, 12, 18, 24 und 48 Stunden) Blut abgenommen.

Bestimmung der CK-B-Aktivität durch Immuninhibition

Prinzip:

Die Reagenzien zur Aktivitätsbestimmung enthalten zusätzlich inhibierende CK-M-Antikörper, welche die Aktivität der CK-M-Untereinheit vollständig hemmen, die CK-B-Untereinheit jedoch nicht beeinflussen. Im Test wird die Aktivität des CK-B-Anteils gemessen; die meist übliche Angabe als CK-MB-Aktivität durch Verdopplung der gemessenen Aktivität erfolgte hier nicht.

Reagenzien:

1. Puffer-Substrat-Lösung
2. Coenzym-Enzym-Antikörper-Gemisch (lyophilisiert)

Konzentrationen im Test:

100 mmol/l Triäthanolamin-Puffer pH = 7,0
35 mmol/l Creatinphosphat
20 mmol/l Glucose
9 mmol/l Glutathion

10 mmol/l Magnesiumacetat
1 mmol/l ADP
0,6 mmol/l NADP
10 mmol/l AMP
1,2 kU/l Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
1,2 kU/l Hexokinase
800 U/l CK-MM-hemmende Antikörper (Ziege)

Geräte:
Photometer Eppendorf 1101 M mit temperierbarem Küvettenhalter und Schreiber
Schreiberspreizung: 0,100 E. auf 25 cm Schreiberbreite
Wellenlänge/ 334 nm
Meßtemperatur: 25°
Einmalküvetten, 1 cm Schichtdicke

Durchführung:
Das lyophilisierte Coenzym-Enzym-Antikörper-Gemisch wird mit 2 ml Puffer gelöst. Man gibt 100 µl Serum dazu, mischt und inkubiert 7 min bei 25° C. Das Reaktionsgemisch wird in eine Küvette überführt und die Extinktionsänderung wird über 10 min am Schreiber registriert.
Die Berechnung der CK-MB-Aktivität erfolgt über die Auswertung der Extinktionsanstiegskurve, wobei ein über mindestens 3 min geradliniger Kurvenverlauf vorhanden sein sollte.
CK-B-Aktivität (U/l) = 3398 x ΔE/min

14.3.1. Ergebnisse

In Abbildung (16) und (17) sind die Mittelwerte der Gesamtaktivitäten und der CK-B-Aktivitäten nach der Geburt dargestellt. Wie Abbildung (16) zeigt, erreicht die Aktivität der Gesamt-CK ihren Maximalwert (90 U/l) nach 6 Stunden und beginnt nach 24 Stunden wieder abzufallen. Nach 48 Stunden ist die CK-Gesamtaktivität wieder in den Normalbereich zurückgekehrt.

Die CK-B-Aktivität hat bereits nach 3 Stunden ihr Maximum erreicht und ist nach 12 Stunden unter den Anfangswert am Ende der Geburt abgefallen.

Die Ergebnisse post sectionem sind in Abbildung (18) und (19) dargestellt. Hierbei handelte es sich um 34 elektive Sectiones, d. h., die Probandinnen hatten vor der Sectio nachweislich keine Wehen.

Im Gegensatz zum Aktivitätsverlauf der Gesamt-CK post partum steigt die Gesamt-CK-Aktivität post sectionem schneller an (Maximalwert nach 6 Stunden) und zeigt insgesamt höhere Maximalwerte (110 U/l). Nach 48 Stunden liegt die Aktivität immer noch über den Ausgangswerten am Ende der Geburt.

Die CK-B-Aktivität weist nach 4 Stunden ihr Maximum auf. Auch hier sind die mittleren Aktivitäten zu diesem Zeitpunkt etwas höher als die entsprechenden CK-B-Aktivitäten nach vaginaler Entbindung. Der Wiederabfall erfolgt jedoch schneller, so daß bereits nach 6 Stunden die Werte kleiner sind als diejenigen für die vaginale Entbindung. Nach 24 Stunden sind die Werte in beiden Kollektiven identisch; die mittlere CK-B-Aktivität beträgt dann etwa 5 U/l.

Abb. 16: Creatinkinase nach vaginaler Entbindung

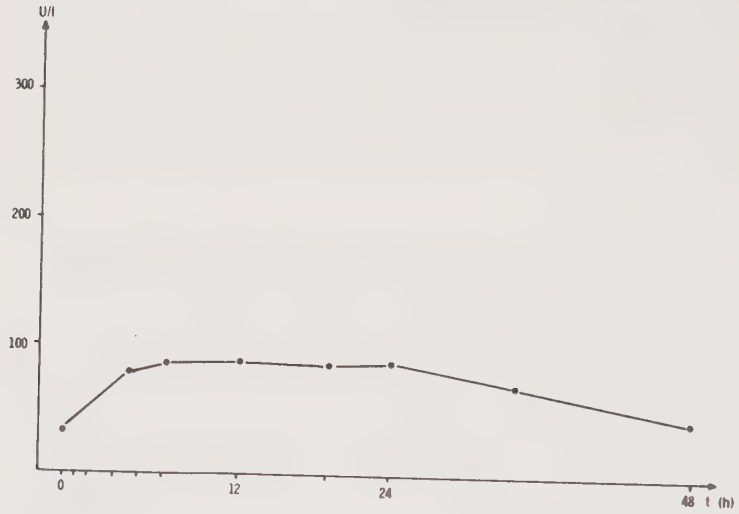


Abb. 17: CK-B-Aktivität nach vaginaler Entbindung

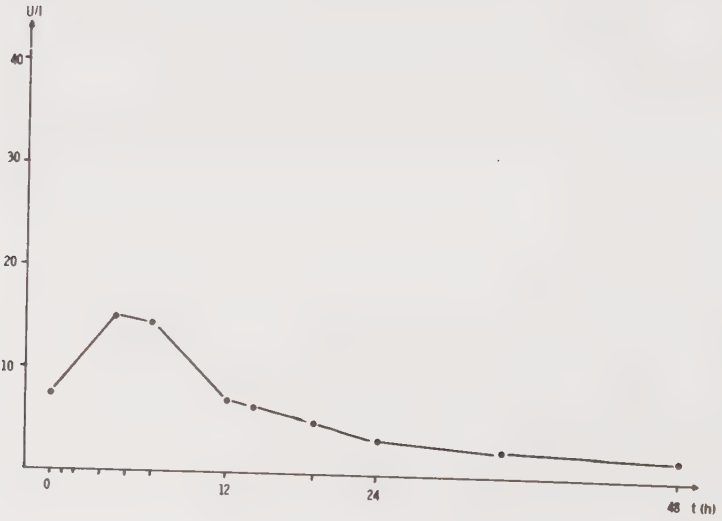


Abb. 18: Creatinkinase nach Sectio caesarea

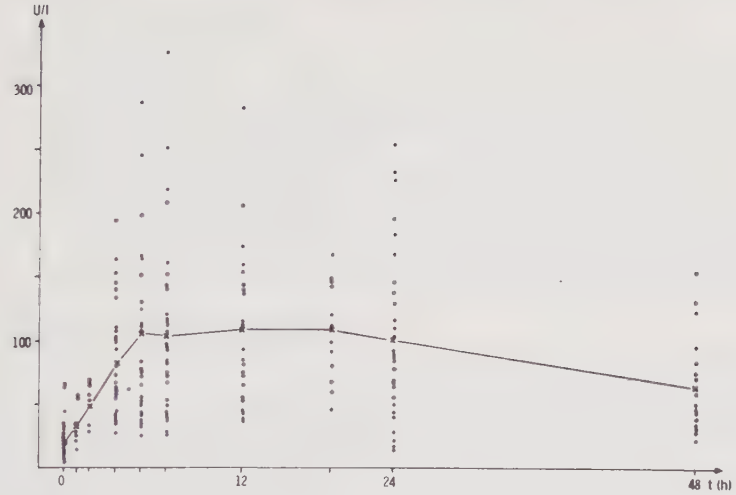
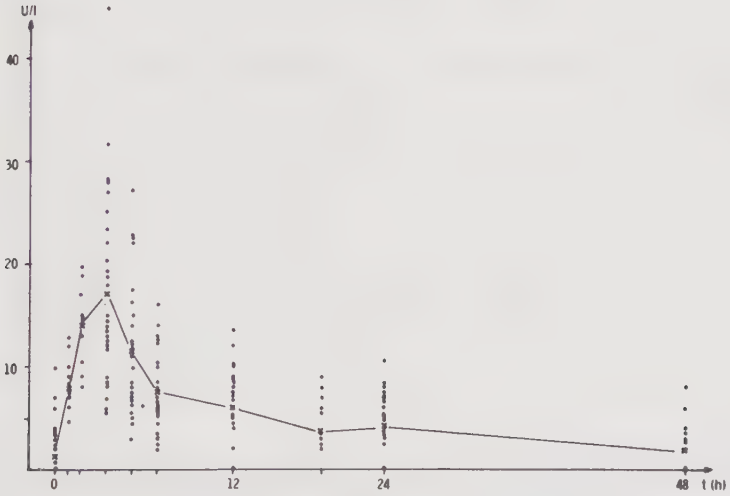


Abb. 19: CK-B-Aktivität nach Sectio caesarea



14.4. CK im Uterusgewebe

Zur Quantifizierung des CK-Gehaltes im Uterus wurde frisches Uterusgewebe von nicht schwangeren Frauen (n = 5) und Sectiopatienten (n = 5) aufgearbeitet. Anatomisch gesehen handelt es sich bei den Gewebeproben der nicht schwangeren Frauen um Fundus- und Cervixanteile, während die bei Sectio gewonnenen Gewebeanteile aus dem unteren Uterinsegment stammen, das zwar anatomisch noch zum Fundus gehört, histologisch aber eher schon zum Cervixbereich.

Herstellung des Homogenates

Die operativ frisch gewonnene Gewebeprobe wird sofort im Eisbad zerkleinert. Etwa 0,5 - 1,0 g Gewebe werden in 10 ml Puffer (0,05 mol/l Tris-HCl + 0,01 mol/l Mercaptoäthanol pH = 8,0) im Eisbad zuerst 3 min mit einem Ultra-Turax zerkleinert, anschließend in einem Homogenisator (Braun-Melsungen) bei 800 U/min für eine Dauer von 3 min homogenisiert. Danach wird in der Kühlzentrifuge 5 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Diese Arbeiten werden im Kühlraum vorgenommen. Das grobe und feine Homogenisieren außerdem noch in einem Eisbad.

Bestimmung der CK-Isoenzyme mit Hilfe präzipitierender Antikörper

Prinzip: Im Organextrakt wird die Gesamt-CK-Aktivität bestimmt. Danach wird je ein Aliquot der Untersuchungsflüssigkeit mit Anti-CK-MM und mit Anti-CK-BB präzipitiert. Anti-CK-M präzipitiert quantitativ CK-MM und CK-MB, Anti-CK-B präzipitiert quantitativ CK-MB und CK-BB. In den Überständen nach Präzipitation wird die CK-Aktivität erneut betimmt. Aus den Differenzen können die Aktivitäten von CK-MM, CK-MB und CK-BB berechnet werden.

Reagenzien:

1.) Borat-Puffer (Borsäure 0,1 mol/l, di-Natriumtetraborat-10-hydrat 0,025 mol/l, NaCl 0,075 mol/l; pH 8,4 - 8,5)

2.) PEG-NAC: In 100 ml Borat-Puffer werden 12 g Polyäthylenglycol 6000 und 0,653 g N-Acetylcystein gelöst. Täglich frisch ansetzen.

3.) Antiseren:
Anti-Creatinkinase M (human)-Serum (vom Hammel),
Art. Nr. 11 642 (Merck)
Anti-Creatinkinase B (human)-Serum (vom Hammel),
Art. Nr. 11 643 (Merck)
Alle Proben mit Borat-Puffer so vorverdünnen, daß die CK-Gesamtaktivität im Bereich von 70-90 U/l liegt.

Immunpräzipitationsansatz:

	A	B	C	D
Serum	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
PEG-NAC	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml
Borat-Puffer	0,1 ml	-	-	-
Anti-CK-MM	-	-	0,05 ml	0,1 ml
Anti-CK-BB	-	0,1 ml	0,05 ml	-

NAC-Endkonzentration im Ansatz = 10 mM
PEG-Endkonzentration im Ansatz = 3 %
Verdünnungsfaktor des Ansatzes = 1,6

Der Ansatz wird eine Stunde bei 25° inkubiert und über Nacht bei + 4° C stehen gelassen, danach hochtourig abzentrifugiert. Vom Überstand werden je 0,1 ml zur Aktivitätsmessung verwendet.

Berechnung:
Aktivität im Überstand Ansatz A = Gesamtaktivität der CK
Aktivität im Überstand Ansatz B = CK-MM
Aktivität im Überstand Ansatz D = CK-BB
Aktivität A - (Aktivität Überstand B) - (Aktivität Überstand D) = CK-MB
Der Ansatz C dient zur Kontrolle der vollständigen Präzipitation. Die Aktivität im Überstand dieses Ansatzes muß 0 sein.

Berechnung der CK-Aktivität im Gewebe

$$\text{Aktivität (U/g Frischgewicht)} = \frac{\text{Puffermenge in ml} \times \text{Aktivität des Überstands}}{\text{Gewebemenge in mg}}$$

14.4.1. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle (28) zusammengefaßt.

Tabelle 28: CK-Aktivitäten im Uterusgewebe in U/g Frischgewicht

	Uterusgewebe		
	Nichtschwangere n = 5		Sectiopatienten n = 5
	Fundus	Cervix	Sectiogewebe
Mittlere Gesamtaktivität U/g	47,4	24,1	23,7
Mittlere Gesamtaktivität im Boratpuffer U/g	45,1	23,8	22,5
Mittlere CK-BB-Aktivität U/g	43,3	23,1	22,2

In allen Fällen wurde eine CK-MM-Aktivität von Null gefunden. Der rechnerische Anteil der CK-BB-Aktivität an der Gesamtaktivität beträgt im Durchschnitt 96 %. Es erscheint problematisch, die restliche Aktivität von 4 % als CK-MB-Aktivität zu deuten, da nicht ausgeschlossen werden kann, daß während der Inkubation CK-BB-Aktivität verlorengeht.

Wie Tabelle (28) zeigt, ist die mittlere CK-BB-Aktivität im Fundus deutlich höher als im Cervixbereich. Die Aktivität der CK im Cervixbereich während der Schwangerschaft (23,8 U/g) und außerhalb der Schwangerschaft (22,5 U/g) scheint keine wesentlichen Aktivitätsunterschiede zu zeigen.

15. Diskussion

Anatomisch und funktionell lassen sich beim menschlichen Uterus drei verschiedene Teile unterscheiden:

1) Corpus uteri
2) Isthmus uteri oder unteres Uterinsegment
3) Cervix uteri.

Das Myometrium besteht - bei einem Wassergehalt von etwa 80% - aus Muskulatur und Bindegewebe, wobei der Anteil der Muskulatur am Gesamtgewebe vom Fundus (25 - 35%) zur Cervix hin (10 - 15%) abnimmt.

Im Verlauf der Schwangerschaft steigt das Gewicht des Uterus auf das 12 - 20fache des Ausgangsgewichts an. Durch vermehrte Wassereinlagerung kommt es zu einer Auflockerung des Gewebes. Der Abfall des Muskelgehaltes vom Corpus in Richtung Cervix findet sich auch im schwangeren Uterus. Der Anteil des Muskelgewebes ist jedoch in der Schwangerschaft generell höher und beträgt für den Fundus ca. 45%, für den Isthmus uteri ca. 25% und für die Cervix 10 - 20%.

Die Zunahme der Uterusmuskulatur beruht beim Menschen ganz überwiegend auf der Hypertrophie der bereits vorhandenen Muskelzellen; hyperplastische bzw. metaplastische Vorgänge spielen nur eine untergeordnete Rolle.

Es ist deshalb damit zu rechnen, daß der Gesamtgehalt an Creatinkinase im Uterus im Verlauf der Schwangerschaft zwar zunimmt, die Isoenzymzusammensetzung jedoch unverändert bleibt.

Die gemessenen Aktivitäten liegen im Fundusbereich etwa doppelt so hoch wie im Bereich der Cervix; die Ergebnisse entsprechen insoweit den morphologischen Befunden.

Das bei der Sectio caesarea gewonnene Material stammt aus dem untern Uterinsegment (Isthmus uteri). Die in diesem Material

gemessenen Aktivitäten unterscheiden sich nicht von denen im Cervixbereich nicht schwangerer Uteri.

Im schwangeren Uterus gleichen sich die relative - im Vergleich zum nicht schwangeren Uterus - Vermehrung des Muskelanteils und die gesteigerte Wassereinlagerung in das Gewebe weitgehend aus, so daß die CK-Aktivität - bezogen auf 1 g Frischgewicht - sich nicht wesentlich ändert.

Ein Vergleich der Ergebnisse mit denen von Tsung (112), Pfleiderer (38), Konttinen (47), Emery (17) und McNeely (55) ist nicht möglich, da dort die genaue Herkunft des Gewebes nicht angegeben ist. Neben der Herkunft des Gewebes hat die Art der Aufarbeitung einen großen Einfluß auf die Ergebnisse.

So ist damit zu rechnen, daß Aktivität in größerem Maße verloren gehen kann, wenn ohne Zusatz einer Thiolverbindung gearbeitet wird und wenn die Aufarbeitung nicht im Eisbad erfolgt. Bei schnellem Arbeiten kann es zu einer lokalen Erwärmung von Gewebeteilen mit einer irreversiblen Denaturierung der Creatinkinase kommen. Davon scheint besonders das empfindliche Isoenzym CK-BB betroffen zu sein.

Es erscheint deshalb ebenfalls wichtig, bei der Bestimmung der Isoenzyme mittels Immunpräzipitation die Inkubationstemperatur nicht über 25° zu erhöhen, wie dies in der vorliegenden Arbeit geschehen ist.

Es zeigte sich, daß das mit Hilfe der Immunpräzipitation bestimmte Isoenzymmuster erwartungsgemäß im schwangeren und nicht schwangeren Material keine Unterschiede aufweist. Durchschnittlich 96 % der Gesamtaktivität wurden als BB-Aktivität wiedergefunden, das Isoenzym MM konnte nicht nachgewiesen werden.

Die verbleibenden 4 % der Gesamtaktivität sind mit großer Wahrscheinlichkeit als Aktivitätsverluste während des Präzipitationsvorgangs zu erklären.

Für die Bestimmung des Normalbereichs der Creatinkinase im Verlauf der Schwangerschaft wurden 377 Serumproben aus verschiedenen Stadien der Schwangerschaft gewonnen. Aufgrund anamnestischer, klinischer und klinisch-chemischer Daten wurde daraus ein Normalkollektiv mit 165 Proben gebildet.

Bei beiden Kollektiven waren die Daten annähernd logarithmisch normalverteilt; die Berechnung des Normalbereiches erfolgte daher nach zwei Methoden:

a) Durch Berechnung von Median und 2s-Bereich der logarithmischen Daten; dazu wurden die Werte von je 2 Schwangerschaftswochen zusammengefaßt. (Tab. 25)
b) Durch Berechnung der 5er und der 95er Percentile; dazu wurden die Werte von je 4 Schwangerschaftswochen zusammengefaßt. (Tab. 26)

Bei beiden Kollektiven ergibt sich - unabhängig von der Methode der Datenauswertung - ein identisches Bild für den Verlauf der Werte.

1) Die Untergrenze des Normalbereichs und der Median der CK-Aktivitäten bleiben im Verlauf der gesamten Schwangerschaft konstant.
2) Die Obergrenze des Normalbereichs steigt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer kontinuierlich an.
3) Auch am Ende der Schwangerschaft wird der für nicht schwangere Frauen gültige Normalbereich nicht überschritten.

Eine Erklärung für die am Anfang der Schwangerschaft erniedrigte Obergrenze des Normalbereichs und ihren Anstieg im Verlauf der Schwangerschaft kann im Augenblick nicht gegeben werden.

Sicherlich können zur Deutung weder die Schwangerschaftshydrämie noch die zunehmende Muskelmasse des Uterus herangezogen werden.

Der Vergleich dieser Ergebnisse mit den bisher publizierten Daten ist aus mehreren Gründen schwierig.

1) Die Hinweise für die Auswahl des Normalkollektivs sind bei den meisten Autoren unklar. Vielfach wird nur von Patientinnen mit normaler Schwangerschaft gesprochen.

   Es scheint jedoch der Einfluß verschiedener pathologischer Zustände in der Schwangerschaft auf die CK-Aktivitäten nicht sehr groß zu sein, da bei den vorliegenden Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesamtkollektiv (n = 377) und Normalkollektiv (n = 165) gefunden wurden.

2) Die Größe der Kollektive ist sehr unterschiedlich.
   So wurden die Ergebnisse von Benzie (8) an 200 Proben, von King (44) an 115 Proben, von Emery (17) an 47 Proben und von Konttinen (47) an 30 Proben erhoben.

3) Die statistische Auswertung der Meßergebnisse ist vielfach unzureichend oder falsch.
   So fehlt bei den meisten Autoren (Benzie, King, Konttinen, Emery) der Hinweis, ob die gewonnenen Werte normal bzw. lognormal verteilt sind. Nur in diesem Falle wäre der Normalbereich durch den bei allen Autoren angegebenen $\bar{x} \pm 2s$ - Bereich richtig beschrieben. Da jedoch der $\bar{x} - 2s$ - Bereich bei Benzie für die 15., 19., 22., 25., 31., 34., 40. und 44. Schwangerschaftswoche sowie der $\bar{x} - 2s$ - Bereich bei King für die 21. - 39. Schwangerschaftswoche einen negativen 2s - Bereich ergibt, läßt sich aus der Größe der berechneten Daten nur ableiten, daß eine Normalverteilung nicht vorgelegen hat. Es läßt sich aus den Ergebnissen nur folgern,

daß die Obergrenze des sogenannten Normalbereichs gegen Ende der Schwangerschaft zunehmend ansteigt.

4) Die verwendeten unterschiedlichen Bestimmungsmethoden sind nicht durch Angaben zur Qualitätskontrolle charakterisiert.

Während der Wehen beobachtete Bailo (3) einen Anstieg der CK-Aktivität im mütterlichen Serum, der jedoch nicht über den Normalbereich für Nichtschwangere hinausging. Bayer und Gabl (4) fanden während der Preßwehen bei 37 Gebärenden im Mittel 36 U/l (Normalbereich 50 U/l) mit einem Maximalwert von 160 U/l. Dagegen fand Konttinen (47) während der Wehen im allgemeinen Aktivitäten oberhalb des Normalbereichs.

Um bei den vorliegenden Untersuchungen zu vergleichbaren Ergebnissen zu kommen, wurde das Serum von 22 Mehrgebärenden mit einer mittleren Geburtsdauer von 5 1/2 Stunden (4 1/2 bis 6 Stunden) untersucht.

Zwar zeigt sich ein Anstieg der CK-Werte von der Eröffnungsperiode (Beginn der regelmäßigen Wehen oder des Blasensprungs) über die Austreibungsperiode (vollständiger Muttermund) bis zur Nachgeburtsperiode, die mittleren Aktivitäten überschreiten jedoch nicht den Normalbereich.

Die Ergebnisse stimmen mit den Mittelwerten von Bayer und Gabl (4) und den Beobachtungen von McNeely (55) und Laboda (50) gut überein. Die im Einzelfall höheren Aktivitäten (47, 4) sind wahrscheinlich durch eine längere Geburtsdauer zu erklären. Angaben darüber fehlen jedoch bei den Autoren.

CK-Erhöhungen nach der Geburt sind von mehreren Autoren (55, 47) beschrieben.
Die Gesamtaktivität erreicht nach 6 Stunden ihren Maximalwert

und beginnt nach 24 Stunden wieder abzufallen; nach 48 Stunden ist sie in den Normalbereich zurückgekehrt. Die CK-B-Aktivität hat bereits nach 3 Stunden ihr Maximum erreicht und ist nach 12 Stunden unter den Ausgangspunkt am Ende der Geburt abgefallen.

Die Ergebnisse bei 34 elektiven Sectiones zeigen, daß die Gesamt-CK schneller ansteigt. Durch die Traumatisierung des Gewebes werden höhere Maximalwerte erreicht. Die CK-B-Aktivität weist ihr Maximum nach 4 Stunden auf. Zu dieser Zeit konnte in allen Fällen das BB-Isoenzym nachgewiesen werden, dessen Herkunft aus dem traumatisierten Uterus offensichtlich ist. Der Wiederabfall der CK-B-Aktivität kann durch eine Elimination mit 2 verschiedenen Konstanten beschrieben werden, denen eine Halbwertszeit von ca. 4 Stunden und ca. 15 Stunden entspricht.

Wir schließen daraus, daß ein Teil des aus dem Uterusgewebe in das Serum eingeströmten BB-Isoenzyms in dieser Form eliminiert wird, während ein anderer Teil mit dem MM-Isoenzym hybridisiert und als MB-Isoenzym länger im Serum nachweisbar ist.

16. Zusammenfassung

Zur Bestimmung des Normalbereichs der Creatinkinase-Aktivität im Verlauf der Schwangerschaft wurden 377 Serumproben gewonnen, aus denen mit Hilfe anamnestischer, klinischer und klinisch-chemischer Daten 165 für das Normalkollektiv ausgewählt wurden. Es zeigte sich, daß die Werte des Gesamt- und des Normalkollektivs sich nur geringfügig voneinander unterscheiden.

Im Verlauf der Schwangerschaft steigt zwar die Obergrenze des Normalbereichs an, bleibt jedoch im Bereich für nicht schwangere Frauen.

Während der Geburt kommt es zu einem leichten Anstieg der CK-Aktivität, die 6 bis 24 Stunden nach der Geburt ihr Maximum erreicht.

Das Auftreten des CK-BB-Isoenzyms im Serum erklärt sich aus der CK-Isoenzymverteilung des Uterus, in dem das ausschließliche Vorkommen von CK-BB nachgewiesen werden konnte.

Höhere Werte der CK-Gesamtaktivität und der CK-BB-Aktivität wurden infolge der Traumatisierung nach Sectio gemessen. Aus dem Abfall der CK-B-Aktivität konnte die Halbwertszeit für die Isoenzyme CK-MB und CK-BB berechnet werden.

17. Literaturverzeichnis

1) Anido, V., Conn, R.B., Mengoli, H.F., Anido, G.
Amer. J. Clin. Pathol., 61, 599 (1974)

2) Bähr, U., Ohlendorf, S.
Klin. Wschr., 48, 776 (1970)

3) Bailo, U., Finzi, C.
Minerva Ginecologica, 20, 938 (1968)

4) Bayer, P.M., Gabl, F., Gergely, Th., Zazgornik, J.
Widhalm, K., Skalak, O.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 15, 349 (1977)

5) Beckmann, R., Scheuerbrandt, G.
Der Kinderarzt, 7, 1267 (1976)

6) Beckmann, R., Scheuerbrandt, G., Antonik, A.,
Antonik, S.,
Der Kinderarzt, 5, 731 (1974)

7) Belton, N. R., Bachus, R. E., Millichop, J. G.
Neurology (Minneap.), 17, 1073 (1967)

8) Benzie, R. J., Doran, T. A., Harkins, J. L., Jones
Owen, V. M., Porter, C. J.
Am. J. Obstet. Gynecol., 119, 798 (1974)

9) Bergmeyer, H. U.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim 2. Aufl., S. 750

10) Bodensteiner, J. B., Zellweger, H.
J. Lab. clin. Med., 77, 853 (1971)

11) Brooks, A., Emery, A. E. H.
Seventh Symposium on Current Research in Muscular Dystrophy
Birmingham, 5. - 7. Januar 1977

12) Byrnes, A. C., Alter, S.
Clin. Chem., 21, 1845 (1975)

13) Cao, A., Trabalza, N., De Virgilis, S., Furbetta, M., Coppa, G.
Biol. Neonate, 17, 126 (1971)

14) Colombo, J. P., Richterich, R., Rossi, E.
Klin. Wschr., 40, 37 (1962)

15) Coolen, R. B., Pragay, D. A., Chilcote, M. E.
Clin. Chem., 21, 976 (1975)

16) Craig, F. A., Smith, J. C., Foldes, F. F.
Clin. Ch m. Acta, 15, 107 (1967)

17) Emery, A. E. H., Pascasio, F. M.
Am. J. Obstet, Gynecol., 91, 18 (1965)

18) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem., 8, 659 (1970)

19) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem., 15, 249 (1977)

20) Fässler, B., Vorburger, C.
Schweiz. med. Wschr., 103, 311 (1973)

21) Feld, R. D., Witte, D. L.
Clin. Chem., 23, 1930 (1977)

22) Feraudi, M., Harm, K., Schmidt, H.
Enzymol. Biol. clin., 9, 338 (1968)

23) Ferlitsch, A., Matejcek, E., Steinbreithner, K.
Dtsch. med. Wschr., 101, 312 (1976)

24) Fiolet, J. B. T., Willebrands, A. F., Lie, K. I.,
Ter Welle, H. F.
Clin.Chim.Acta, 80, 23 (1977)

25) Forman, D. T., Kiefer, H., Grayson, S. H.
Clin.Chem., 23, 1364 (1977)

26) Forster, G.
Schweiz. med. Wschr., 97, 329 (1967)

27) Frotscher, U., Dominik, B., Richter, R., Messerschmidt,
W., Zschaege, B., Schulte-Lippern, M., Schmidtmann, W.,
Wilbrandt, R.
Med. Klin., 67, 1442 (1972)

28) Galen, R. S.
Clin. Chem., 22, 120 (1976)

29) Garcia, W.
J. Am. med. Ass., 228, 1395 (1974)

30) Gloor, H.O.
SCK Aktivität nach intramuskulärer Injektion von Benzoctamin, Dissertation Bern 1976

31) Gotho, I., Fukuoka, A.
Arch. Neurol., 31, 116 (1974)

32) Harrison, G. G., Saunders, S. J., Biebuyck, J. F., Hickmann, R., Dent, D. M., Weaver, V., Terblanche, J.
Brit. J. of Anaesthesia, 41, 844 (1969)

33) Hess, J. W., Murdock, K. J., Natho, G. J. W.
Am. J. Clin. Pathol., 50, 89 (1968)

34) Hughes, B. P.
Clin. Chim. Acta, 7, 597 (1962)

35) Itano, M.
Amer. J. Clin. Pathol., 65, 351 (1976)

36) Isherwood, D. M., Ridley, J., Wilson, J.
Brit. J. Obstet. Gynec., 82, 346 (1975)

37) Jacobs, H., Heldt, H. W.
Bull. Soc. Chim. Biol., 46, 188 (1964)

38) Jockers-Wretou, E., Pfleiderer, G.
Clin. Chim. Acta, 58, 223 (1975)

39) Jockers-Wretou, E., Pfleiderer, G.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 13, 85 (1975)

40) Kark, B., Bocchi, M.
Med. Klin., 70, 34 (1975)

41) Kerenyi, T., Facog, Sarkozi, L.
Obstet. Gynecol., 44, 215 (1974)

42) Kindler, J., Bigalke, Chr., Bestehorn, K., Möllmann, H.
Therapiewoche, 34, 4432 (1975)

43) King, S. W., Statland, B. E., Savory, J.
Clin. Chem., 22, 1203 (1976)

44) King, B., Spikesman, A., Emery, A. E. H.
Clin. Chem. Acta, 36, 267 (1972)

45) Klapdor, R., Harm, K., Müller Jensen, A.
Herz/Kreisl., 9, 761 (1977)

46) Kleine, T. O.
Klin. Wschr., 43, 504 (1965)

47) Konttinen, A., Pyorala, T.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 15, 429 (1963)

48) Kornberg, A.
J. Biol. Chem., 182, 779 (1950)

49) Kuby, S. A., Noltmann, E. A.
The Enzymes, 6, 515 (1962)
Acad. Press New York/London

50) Laboda, H. M., Britton, V. J.
Clin. Chem., 23, 1329 (1977)

51) Lang, H., Würzburg, U., Neumeier, D., Knedel, M., Prellwitz, W., Kattermann, R., Schlebusch, H., Schürmann, J.
Klin. Wschr., 56, 641 (1978)

52) Lederer, W. H., Gerstbrein, H. L.
Clin. Chem, 22, 1748 (1976)

53) Ljungdahl, L., Gerhardt, W.
Clin. Chem., 24, 832 (1978)

54) McCormick, D.
J. med. Sci., 145, 86 (1976)

55) McNeely, M. D. D., Berris, B., Papsin, F. R., Lyons, E., Schipper, H.
Clin. Chem., 23, 1878 (1977)

56) Meltzer, H. Y., Mrozak, S., Boyer, M.
Amer. J. med. Sci., 259, 42 (1970)

57) Meltzer, H. Y.
Clin. Chim. Acta, 33, 165 (1971)

58) Mercer, D. W.
Clin. Chem., 20, 36 (1974)

59) Mercer, D. W.
Clin. Chem., 22, 552 (1976)

60) Mercer, D. W.
Clin. Chem., 23, 611 (1977)

61) Mercer, D. W., Varat, M. A.
Clin. Chem., 21, 1088 (1975)

62) Morin, L. G.
Clin. Chem., 23, 646 (1977)

63) Morrison, J. C., Whybrew, D. W., Wiser, W. L., Bucovaz, E. T., Fish, S. A.
Amer. J. Obstet. Gynec., 110, 619 (1971)

64) Moss, D.W., Butterworth, P. J.
In Enzymology and Medicine, p. 137 (1974)
Pitman Medical Publishing Company Ltd., London

65) Nealon, D. A., Henderson, A. R.
Clin. Chem., 21, 392 (1975)

66) Nealon, D. A., Henderson, A. R.
Clin. Chem., 21, 1663 (1975)

67) Neumeier, D., Knedel, M., Würzburg, U., Hennrich, N., Lang, N.
Klin. Wschr., 53, 329 (1975)

68) Neumeier, D., Kemkes, B., Glück, B., Knedel, M.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 15, 179 (1977)

69) Oliver, I. T.
Biochem. J., 61, 116 (1955)

70) Paterson, Y., Lawrence, E. F.
Clin. Chim. Acta, 42, 131 (1972)

71) Prellwitz, W., Kapp, S., Neumeier, D., Gempp-Friedrich, W.
Krankenh.-Arzt, 50, 950 (1977)

72) Prellwitz, W., Kapp, S., Neumeier, D., Knedel, M., Lang, H., Heuwinkel, D.
Klin. Wschr., 1978 im Druck

73) Prellwitz, W., Neumeier, D., Knedel, M., Lang, H., Würzburg, U., Schönborn, H.,Schuster, H. P.
Dtsch. med. Wschr., 101, 983 (1976)

74) Pulkinen, M. O.
Acta obstet. gynec. scand., 49, 23 (1969)

75) Qureshi, A. R., Wilkinson, J. H.
Clin. Chem., 22, 1277 (1976)

76) Rao, P. S., Lukes, J. J., Ayres, S. M., Mueller, H.
Clin. Chem., 21, 1612 (1975)

77) Rapaport, E.
Cardiovasc. Res., 9. 473 (1975)

78) Reynolds, S. R. M.
Physiology of the Uterus, 2. Aufl.
Verlag Hoeber, New York 1949

79) Richterich, R., Colombo, J. P.
Klinische Chemie, 4. Aufl., S. 415
Verlag S. Karger, München 1978

80) Richterich, R., Colombo, J. P.
Klinische Chemie, 4. Aufl., S. 418
Verlag S. Karger, München 1978

81) Roberts, R., Ambos, H. D., Karlson, E. M., Sobel, B. E.
Am. J. Cardiol., 35, 166 (1975)

82) Roberts, R., Henry, P.D., Sobel, B. E.
Circulation, 52, 743 (1975)

83) Roberts, R., Henry, P. D., Witteveen, S. A. G. J.,
Sobel, B. E.
Am. J. Cardiol., 33, 650 (1974)

84) Roe, Ch. R., Limbird, L. E., Wagner, G. S., Nerenberg, S. T.
J. Lab. Clin. Med., 80, 577 (1972)

85) Rosalki, S. B.
J. Lab. Clin. Med., 69, 696 (1967)

86) Rosalki, S. B.
Nature (London), 207, 414 (1965)

87) Rotthauwe, H. W., Cerqueiro, M.
Klin. Wschr., 41, 876 (1963)

88) Rotthauwe, H. W., Kowalewski, S.
Klin. Wschr., 45, 387 (1967)

89) Sabater, J., Villalba, M.
Clin. Chim. Acta, 36, 201 (1972)

90) Salter, D. G., Saunders, R. A.
Ann. clin. Biochem., 7, 829 (1970)

91) Sammour, M. B., Fattah, M. M. A., Ibrahim, F. K., Ramdam, M.
Biochem. Med., 11, 205 (1974)

92) Sax, S. W., Moore, J. J., Giegel, J. L., Welsh, M.
Clin. Chem., 22, 87 (1976)

93) Schmidt, E. und F. W.
Kleine Enzym-Fibel, Schriftenreihe Diagnostica, Boehringer Mannheim 1973

94) Schmidt, E.
Dtsch. med. Wschr., 48, 101 (1976)

95) Schwalm, H., Dubrauszky, V.
Amer. J. Obstet, Gynec., 94, 391 (1966)

96) Sherwin, A. L., Siber, G. R., Elhilali, M. M.
Clin. Chim. Acta, 13, 245 (1967)

97) Siegenthaler, W.
Klinische Pathophysiologie, S. 174
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1973

98) Sitzmann, F. C.
Das Labor in der Praxis, S. 74
Marseille-Verlag, München 1974

99) Sitzmann, F. C.
Z. Kinderheilkunde, 96, 343 (1966)

100) Smith, A. F.
Clin. Chim. Acta, 39, 351 (1972)

101) Somer, H., Konttinen, A.
Am. J. Cardiol., 29, 817 (1972)

102) Somer, H., Kaste, M.
Clin. Chem., 23, 1142 (1977)

103) Steele, B. W., Yasmineh, W. G., Cohn, J. N.
Clin. Chem., 22, 1095 (1976)

104) Szasz, G., Gruber, W.
Clin. Chem., 24, 245 (1978)

105) Szasz, G., Busch, E. W., Parohs, H. B.
Dtsch. med. Wschr., 96, 980 (1971)

106) Szasz, G.
Laboratory measurement of creatine kinase activity.
Proc. 2nd Int. Symp. clin. Chem., Chicago 1975
(American Association of Clinical Chemistry,
Washington 1976)

107) Szasz, G., Busch, E. W., Farohs, H. B.
Dtsch. med. Wschr., 95, 829 (1970)

108) Tammisto,T., Ariaksinen, M.
British Journal of Anaesthesia, 38, 510 (1966)

109) Tanzer, M. L., Gilvarg, J.
J. biol. Chem., 234, 3201 (1959)

110) Thürmer, J., Lübcke, P.
Dtsch. med. Wschr., 98, 1568 (1973)

111) Trautschold, J.
In Anwendung immunologischer Methoden. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, Merck-Symposium 1975,
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 226

112) Tsung, S. H.
Clin. Chem., 22, 173 (1976)

113) Van der Veen, K. J., Willebrands, A. F.
Clin. Chim. Acta, 13, 312 (1966)

114) Vladutier, A. O., Schachner, A., Schaefer, P.A.
Clin. Chim. Acta, 75, 467 (1977)

115) Vorburger, C., Fässler, B., Köhl, P.
Schweiz. med. Wschr., 103, 927 (1973)

116) Wagner, G. S., Roe, Ch. R., Limbird, L. E., Rosati, R.A., Wallace, A. G.
Circulation, 47, 263 (1973)

117) Warren, W. A.
Clin. Chem., 18, 473 (1972)

118) Weidemann, G.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 11, 134 (1973)

119) Wiesmann, U., Colombo, J. P., Adam, A., Richterich, R.
Enzymol. Biol. Clin., 7, 266 (1966)

120) Witteveen, S. A. G. J., Sobel, B. E., De Luca, M.
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 71, 1384 (1974)

121) Witteveen, S. A. G. J., Hollaar, L., Van der Laarse, A.
Clin. Chim. Acta, 83, 297 (1978)

122) Worthy, E., Whitehead, P., Goldberg, D. M.
Enzymol. Biol. Clin., 11, 193 (1970)

123) Würzburg, U., Hennrich, N., Orth, H.D., Lang, H., Prellwitz, W., Neumeier, D., Knedel, M., Rick, W.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 15, 131 (1977)

124) Würzburg, U., Hennrich, N., Lang, H., Prellwitz, W., Neumeier, D., Knedel, M.
Klin. Wschr., 54, 357 (1976)

125) Yasmineh, W. G., Pyle, R. B., Nicoloff, D. M.
Clin. Chem., 22, 1095 (1976)

126) Zellweger, H., Antonik, A.
Pediatrics, 55, 30 (1975)

127) Zsigmond, E. K., Starkweather, W. H.
Anaesthesist, 22, 16 (1973)

Ich danke Herrn Professor Dr. E. J. Plotz für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. H. Schlebusch für die mir stets gewährte Beratung und Hilfe bei der Durchführung meiner Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Helga Harnack und Frau Christine Schneider für ihre unermüdliche und zuverlässige Hilfe bei der Durchführung der Bestimmungen.

L e b e n s l a u f

Am 9.11.1948 wurde ich in Bad Godesberg als Sohn des Facharztes Dr. med. Edmund Zander und seiner Ehefrau Walburga, geb. Klein, geboren.

1955-1959	Besuch der Grundschule in Bad Godesberg
1959-1961	Gymnasium der Otto-Kühne-Schule in Bad Godesberg
1962-1969	Gymnasium Schloß Ising am Chiemsee mit Abiturabschluß im Juli 1969
1969-1970	Studium an der Universität Bonn; Wintersemester 69/70 Anglistik, Sommersemester 1970 Biologie
1970-1971	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Lüttich in Belgien
1971-1973	Fortsetzung des Medizinstudiums an der Ruhr-Universität Bochum bis zum Physikum im September 1973
1973-1976	Wintersemester 1973/74 Beginn des klinischen Studiums an der Universität Bonn
31.1.1977	Bestehen der ärztlichen Prüfung
1.5.1977-31.10.1977	Medizinalassistentenzeit (Innere Medizin) am Evangelischen Krankenhaus in Bonn-Bad Godesberg
1.11.1977-30.4.1978	Medizinalassistentenzeit (Chirurgie) am St-Johannes-Hospital in Bad Honnef
1.9.1978	Beginn der Assistentenzeit (Chirurgie) am St-Elisabeth-Krankenhaus in Bonn